

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

на правах рукописи

Тарабрина Анна Александровна

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

3.1.21 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН
Л.М. Огородова

Томск 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1 Бронхиальная астма у детей: фенотипы и воспаление..... | 11 |
| 1.1.1 Распространенность бронхиальной астмы у детей..... | 11 |
| 1.1.2 Фенотипы бронхиальной астмы | 12 |
| 1.1.3 Бронхиальная астма и воспаление..... | 13 |
| 1.2 Актуальные вопросы детского ожирения..... | 15 |
| 1.2.1 Распространенность детского ожирения | 15 |
| 1.2.2 Современное понимание терминов о жировой ткани | 17 |
| 1.2.3 Измерение жировой ткани | 19 |
| 1.2.4 Жировая ткань и воспаление..... | 23 |
| 1.3 Бронхиальная астма и ожирение: новые данные | 27 |
| 2 КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 30 |
| 2.1 Эпидемиологический этап исследования | 32 |
| 2.1.1 Формирование выборок..... | 32 |
| 2.1.2 Одномоментное исследование в основной выборке | 34 |
| 2.1.3 Одномоментное исследование в дополнительной выборке | 35 |
| 2.2 Клинико-диагностический этап исследования | 35 |
| 2.2.1 Формирование групп исследования | 36 |
| 2.2.2 Исследование «случай-контроль» | 38 |
| 2.3 Методы исследования..... | 39 |
| 2.3.1 Клинико-anamнестические методы | 39 |
| 2.3.2 Лабораторные методы исследования | 42 |
| 2.3.3 Инструментальные методы исследования..... | 43 |
| 2.3.4 Статистические методы..... | 45 |
| 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ЭТАПА..... | 47 |
| 3.1 Характеристика участников основной выборки..... | 47 |
| 3.1.2 Антропометрические характеристики и анализ состава тела | |

| | |
|---|-----|
| участников эпидемиологического этапа..... | 48 |
| 3.2 Характеристика участников дополнительной выборки..... | 51 |
| 3.3 Анализ акушерского анамнеза, фактического питания, астмоподобных симптомов у детей в основной и дополнительной выборках..... | 51 |
| 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЭТАПА..... | 61 |
| 4.1 Характеристика участников исследования..... | 61 |
| 4.2 Сравнительная клиническая характеристика групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение» | 62 |
| 4.3 Результаты анализа цитокинов в клинических группах | 69 |
| 4.5 Результаты анализа цитокинов в клинических группах с использованием многомерного анализа | 74 |
| 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 86 |
| 5.1 Эпидемиологические и клинические аспекты ожирения у школьников младшего школьного возраста города Томска..... | 86 |
| 5.2 Распространенность ожирения среди школьников основной выборки | 87 |
| 5.3 Анализ фактического питания у школьников основной и дополнительной выборок | 89 |
| 5.4 Анализ частоты астмоподобных симптомов и диагноза «бронхиальная астма» у школьников основной и дополнительной выборок | 90 |
| 5.5 Сравнительная клиническая характеристика детей младшего школьного возраста с диагнозом БА..... | 91 |
| 5.6 Цитокиновый профиль у детей младшего школьного возраста с ожирением и бронхиальной астмой | 93 |
| ВЫВОДЫ | 98 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 99 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 100 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 102 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкета «Оценка акушерского анамнеза, фактического питания и астмоподобных симптомов» | 127 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Результаты анализа анкеты..... | 134 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Ожирение в детском возрасте является одной из актуальных проблем современного здравоохранения, поскольку связано с высоким риском развития хронических неинфекционных заболеваний, одно из которых – бронхиальная астма (БА) [1; 2; 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждый восьмой ребенок (11,6 %) в возрасте 5–9 лет страдает ожирением [4]. Согласно отчету пятого раунда Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) 2018–2020 гг., распространенность ожирения среди детей 7–9 лет составила 12 % [5]. Результаты исследования, проведенного в восьми федеральных округах России в 2017 г. среди 2 тыс. детей показали, что частота ожирения у мальчиков в возрасте 11 и 15 лет составила 18,6 % и 10 % соответственно, у девочек 11 и 15 лет – 9,2% и 3,6 % [6]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности БА в мире. Согласно отчету Global Asthma Network (GAN), проведенному в странах-участницах, каждый 10 ребенок имеет астмоподобные симптомы [1].

В настоящее время особый интерес вызывают пациенты с избытком висцеральной жировой ткани (ВЖТ) при нормальном индексе массы тела (ИМТ) [7]. В современной литературе существуют лишь единичные исследования, посвященные распространенности висцерального ожирения. Так, в работе Ю.Г. Самойловой и др., включающей 1 939 детей, установили, что частота висцерального ожирения у детей в возрасте до 10 лет составляла 2 % у девочек и 1,6 % у мальчиков, а в группе старше 10 лет – 6,7 % у девочек и 8,5 % у мальчиков [8].

Существующие исследования показали, что избыточный вес или ожирение связаны с развитием БА у детей [2; 3]. Данные некоторых работ указывают на возможную роль избытка жировой ткани (ЖТ), в том числе и ВЖТ, в развитии системного воспаления и увеличении последующего риска хронических неинфекционных заболеваний, таких как БА [9; 10; 11]. В исследованиях обсуждается механизм участия макрофагов M1, которые способствуют секреции

не-T2-цитокинов (TNF α , IL-17A, IFN γ , IL-1 β , IL-6) [11; 12; 13]. При этом детская БА по фенотипу является аллергической и реализуется через активность Th2-лимфоцитов с развитием эозинофильного воспаления и секрецией T2-цитокинов (IL-4, 5, 9 и 13) [14; 15].

В настоящее время нет единого мнения о механизмах, реализующих взаимодействие между БА и ожирением, также отсутствуют данные о роли избытка ВЖТ, поэтому изучение вклада избытка ЖТ, в том числе и висцеральной, является важной задачей современной науки.

Степень разработанности темы исследования.

Результаты современных исследований являются разрозненными и не дают общего представления о механизмах развития БА в контексте имеющегося ожирения у детей младшего школьного возраста. В связи с этим представляется актуальным изучение участия цитокинов в развитии воспаления у детей с БА и без нее в зависимости от массы тела (МТ) и площади ВЖТ.

Цель исследования – установить вариабельность уровней цитокинов при бронхиальной астме и ожирении у детей младшего школьного возраста для оценки его роли в развитии бронхиальной астмы.

Задачи исследования.

1. Изучить распространенность ожирения у детей младшего школьного возраста и особенности их питания.
2. Установить особенности течения БА, а также провести сравнительную оценку числа детей, имеющих астмоподобные симптомы при ожирении и избытке ВЖТ
3. Оценить уровень про- противовоспалительных цитокинов у детей младшего школьного возраста, страдающих БА, в том числе с избытком ВЖТ и ожирением.

4. Определить сходство и различие совокупных цитокиновых профилей при БА в зависимости от МТ, а также вклад ВЖТ и SDS ИМТ в дисперсию данных показателей.

Научная новизна исследования.

В результате эпидемиологического исследования установлена широкая распространенность ожирения среди детей младшего школьного возраста, города Томска достигающая 18,4%, при этом 2,7% обучающихся 7-11 лет имели избыток ВЖТ при нормальном ИМТ в диапазоне $SDS \pm 1$.

Исследование показало, что достоверно большее количество школьников в возрасте 7–11 лет, страдающих ожирением, позитивны в отношении астмоподобных симптомов (одышка при физической нагрузке, $p = 0,001$ и ночной кашель, не связанный с ОРЗ, $p = 0,001$) по сравнению с количеством детей с нормальной МТ. Полученные результаты не подтверждены у школьников 7–11 лет с избытком ВЖТ при нормальном ИМТ в диапазоне $SDS \pm 1$.

Аллергический фенотип БА преобладал у детей с ожирением и без него. Большинство пациентов младшего школьного возраста, страдающих ожирением, имели легкую БА. Получены новые данные об однонаправленных изменениях уровней цитокинов IL-6, IL-8 и IL-10, достоверно более высоких у детей 7–11 лет, страдающих ожирением и БА без ожирения, чем у детей с избытком ВЖТ, что должно учитываться при выборе стратегии риска превентивных и терапевтических мероприятий при БА на фоне ожирения у детей младшего школьного возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные эпидемиологические данные о распространенности ожирения у детей младшего школьного возраста могут быть рекомендованы к использованию при планировании других эпидемиологических исследований. Представленные результаты имеют важное практическое значение для разработки мероприятий по профилактике развития ожирения у детей.

Результаты исследования о высокой распространенности ожирения, избытке ВЖТ и нарушении режима питания детей с ожирением, о нерациональном питании

школьников, особенно в подростковом возрасте, рекомендуется использовать при разработке профилактических программ для детей и их родителей. Полученные сведения необходимы для совершенствования организации горячего питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях.

Новые данные об однонаправленных изменениях уровней IL-6, IL-8, IL-10 у детей, страдающих ожирением и БА без ожирения, могут использоваться для решения научно-исследовательских и клинических задач, а также для формирования групп риска с последующим углублённым обследованием пациентов с ожирением, включая контроль астмоподобных симптомов, что, в целом, повысит эффективность диспансерного наблюдения детей.

Методология и методы исследования.

Диссертационное исследование выполнено в период 2020–2023 гг., и в соответствии с поставленными задачами состояло из двух этапов: эпидемиологического и клинико-диагностического. Эпидемиологический этап спланирован в формате одномоментного исследования рандомизированной выборки школьников 7–11 лет г. Томска в рамках многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)». Общая численность выборки детей младшего школьного возраста четырех школ составила 506 детей (средний возраст 9 ± 1 лет, доля мальчиков – 56,1 %, девочек – 43,9 %). Участникам исследования было проведено комплексное обследование, включавшее: сбор медицинского анамнеза, физикальное обследование, анкетирование с помощью специально разработанного клинического вопросника, измерение антропометрических показателей с расчетом SDS ИМТ, биоимпедансометрию с определением основных показателей композиционного состава тела (площадь ВЖТ, процент жировой массы, жировая масса в кг).

Клинико-диагностический этап проведен в формате «случай-контроль», с участием 62 детей. Сформированы клинические группы: «бронхиальная астма»

n = 15 человек, средний возраст 9,0 (8,0; 10,0); «ожирение» n = 17 детей, средний возраст 9,0 (9,0; 10,0); «избыток ВЖТ» n = 7 человек, средний возраст 10,0 (9,0; 10,0); «бронхиальная астма и ожирение» n = 11 детей, средний возраст 11,0 (9,0; 11,0) и «контрольная группа» n = 12 школьников, средний возраст 9,0 (9,0; 10,0). Добровольцы «контрольной группы», а также групп «с избытком ВЖТ» и «ожирением» взяты из выборки пациентов первого этапа, а дети, страдающие БА и БА в сочетании с ожирением, дополнительно набраны из клинических баз детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «Областная детская больница» г.Томска. Школьники из группы «избыток ВЖТ» имели нормальную массу тела (при значениях $\pm 1,0$ SDS ИМТ), при этом выраженность ВЖТ регистрировалась методом биоимпедансометрии [8]. Всем детям клинических групп проведено исследование уровней цитокинов (IL-4, IL-10, IL-2, IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-17A, IL-8) в сыворотке крови. Для этого использовалась панель MIP-liplex map human cytokine / chemokine magnetic bead panel на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex corp., USA) на базе ЦКП "Медицинская геномика" (Томский НИМЦ)". У пациентов групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение» определялся уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (аппарат Multisksan FC), а также показатели эозинофилов в крови методом флуоресцентной проточной цитометрии (Sysmex XN1000).

Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики.

Положения, выносимые на защиту.

1. Распространенность ожирения у школьников в возрасте 7–11 лет составляет 18,4 %, причем она выше у мальчиков. Достоверно большее число детей младшего школьного возраста, страдающих ожирением, положительно отвечают на вопросы о наличии астмоподобных симптомов, чем их здоровые сверстники.

2. Установлены сходные механизмы воспаления у пациентов младшего школьного возраста, страдающих БА, и у детей с диагнозом ожирение без анамнеза

БА, характеризующиеся увеличением уровней IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A. Аллергический фенотип БА является преобладающим у пациентов младшего школьного возраста, страдающих ожирением.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством участников, использованием современных методов исследования и корректными методами статистической обработки.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов и публикаций тезисов на международных форумах European Congress on Obesity (ECO Online, 2021); 8-th International conference on Nutrition & Growth (Lisbon, 2021); а также на XXIII конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2021); XIX конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022 г); XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» – диплом III степени (г. Москва, 2023); XXX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2023); Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» (г. Томск, 2023); конкурсе молодых ученых XXIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» – диплом III степени (г. Москва, 2023).

Внедрение результатов исследования.

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также в практическую деятельность детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации.

По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, из них 6 публикаций в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 3 полнотекстовых статьи, которые опубликованы в журналах, индексируемых в международной реферативной базе данных Scopus.

Личный вклад автора.

Автором проведен аналитический обзор источников литературы по изучаемой проблеме, также сформулированы цель и задачи исследования. Осуществлен набор пациентов для участия в исследовании, их клиническое обследование, проведен анализ и интерпретация полученных данных. Сформулированы основные научные положения и выводы работы, в том числе публикация результатов. При личном участии автора проведен статистический анализ полученных данных.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 201 источник, из них 35 отечественных и 166 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 5 рисунками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Бронхиальная астма у детей: фенотипы и воспаление

1.1.1 Распространенность бронхиальной астмы у детей

БА является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, которым страдают 262 млн человек [1; 16]. Распространенность данного заболевания, в том числе среди детей [1; 17], продолжает расти во многих странах.

С 1991 по 2003 г. проведено исследование International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), в котором участвовали около 2 млн детей 6–7 лет и 13–14 лет из 105 стран-участниц [18]. Согласно результатам исследования ISAAC, выполненного в России, распространенность астмоподобных симптомов была сопоставима со среднемировыми и северо-восточно-европейскими показателями и варьировалась в зависимости от регионов от 5 % до 11 % среди детей 7–8 лет, от 5 % до 13 % среди детей 13–14 лет. При этом распространенность БА в России, по результатам исследований I-II фазы ISAAC, составила у детей 13–14 лет и 7–8 лет соответственно 5,3 % и 4,7 % [19].

GAN создана в 2012 г. с целью изучения распространенности БА, ее тяжести, лечения, факторов риска, с использованием в своей деятельности подходов и методов ISAAC [20]. Так, согласно результатам I фазы GAN, распространенность БА в 2003г. и в 2018 г. среди детей 6-7 лет составляла 15,0 % и 14,6 %, а среди подростков 13-14 лет – 13,9 % и 12,5 % соответственно [21].

В настоящее время существуют отечественные исследования, посвященные распространенности БА среди детей дошкольного возраста. По результатам одномоментного популяционного исследования 2019 г., среди более 3 тыс. детей в возрасте 3–6 лет, проживающих в городах Алтайского края, распространенность БА составила 7,6 %, при этом у 32 % пациентов диагноз установили впервые [22].

Таким образом, существующие в настоящее время исследования свидетельствуют о высокой распространенности БА и астмоподобных симптомов среди детского населения.

1.1.2 Фенотипы бронхиальной астмы

БА является многофакторным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [23].

Согласно данным современной науки, выделяют различные фенотипы БА на основании совокупных характеристик организма, развивающихся благодаря генетическим факторам и факторам окружающей среды [23; 24]. Согласно отчету GINA, существует несколько клинических фенотипов БА: аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией дыхательных путей и БА с ожирением [14; 25]. Также дополнительно выделяют трудную для лечения БА и тяжелую БА [23].

Аллергическая БА является наиболее распространенным фенотипом, развитие которой начинается в детском возрасте [14; 26]. Она связана с наличием других аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия у самого ребенка или его ближайших родственников [14; 25; 27]. Пациенты с данным фенотипом обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [25; 28].

В настоящее время выделяют биомаркеры, которые позволяют дифференцировать пациентов с аллергической БА: высокие показатели специфического IgE, эозинофилия в крови и мокроте, повышенная или нормальная фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе [29; 30; 31]. Существуют исследования, которые подтверждают наличие взаимосвязи между степенью

сенсibilизации аллергеном, измеряемой сывороточным специфическим IgE, и вероятностью появления симптомов БА [32; 33].

Неаллергическая БА чаще регистрируется у взрослых и не связана с аллергией [1]. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным [23; 25]. В зависимости от характера воспаления пациенты с данным фенотипом БА могут не отвечать на терапию ИГКС [34; 35].

БА с поздним дебютом развивается чаще у женщин во взрослом возрасте. БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей регистрируется у пациентов с длительным анамнезом заболевания и развивается вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. БА с ожирением отличается выраженными респираторными симптомами, не связанными с эозинофильным воспалением [25; 36].

Тяжелая БА является подгруппой, трудно поддающейся лечению, и характеризуется неконтролируемым течением, несмотря на приверженность к оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний [23].

Таким образом, в настоящее время существуют различные фенотипы данного заболевания, выявление которых позволяет использовать таргетную терапию и персонализированные методы профилактики.

1.1.3 Бронхиальная астма и воспаление

Аллергический фенотип БА характеризуется эозинофильным воспалением и реализуется преимущественно через активность Th2-лимфоцитов, врожденных лимфоидных клеток 2 типа (ILC2), В-клеток, эозинофилов, естественных киллеров, тучных клеток, базофилов в нижних отделах дыхательных путей в ответ на стимулы (аллергены). При этом дендритные клетки, активированные аларминами, презентируют на своей поверхности антиген (аллерген) и способствуют дифференцировке наивных CD4⁺ в Th2-клетки, которые являются источником IL-4, 5, 9 и 13 [24; 37; 38]. Известно, что IL-9 вырабатывается субпопуляцией CD4⁺ Т-клеток (Th9) и способствует синтезу IgE. Исследование L. Jia et al. [38],

проведенное среди детей 6–16 лет, страдающих аллергической БА, показало, что IL-9 вносит вклад в секрецию IgE, индуцированной IL-4. Также известно, что ILC2 тоже участвуют в развитии T2-воспаления в дыхательных путях [39]. В ответ на алармины (IL-25 и IL-33) ILC2 способствуют синтезу IL-5 и IL-13, реализуя вместе с другими иммунными клетками развитие аллергической БА [24; 40; 41]. IL-5 способствует созреванию клеток-предшественниц эозинофилов и инициирует миграцию эозинофилов в крови, их инфильтрацию в легких и миграцию в очаг воспаления [42]. IL-13 участвует в переключении секреции иммуноглобулинов в В-клетках на IgE [24]. Одним из самых важных цитокинов, участвующих в аллергическом воспалении, является IL-4, который индуцирует дифференцировку Th2-клеток, а также продукцию IL-5 и IL-13 [24; 43]. Также данный цитокин способствует переключению продукции иммуноглобулинов в В-клетках, в результате чего они синтезируют специфические IgE к аллергену [24; 44].

Выделение двух эндотипов (T2-высокий и T2-низкий) применимо в отношении тяжелой БА с целью назначения таргетной терапии иммунопатологических нарушений [23; 25]. Среди пациентов с тяжелой БА наиболее распространенным является T2-высокий эндотип, характеризующийся эозинофильным воспалением при участии Th2-лимфоцитов и ILC2 [30; 45]. Это подтверждается исследованиями и среди детей [46]. В работе С.Л. Bossley et al. [47] установлено, что дети, страдающие тяжелой БА, имели высокое количество эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), эндобронхиальных биоптатах и образцах мокроты, в то время как число нейтрофилов не увеличивалось. Для характеристики T2-высокого эндотипа выделяют маркеры: уровень эозинофилов в крови > 150 л/мкл, и/или эозинофилов мокроты > 2 %, и/или уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе > 20 ppb [25].

T2-низкий эндотип реализуется преимущественно через активность Th1 и Th17 лимфоцитов, способствующих секреции IL-17, IL-21 и IL-22. Цитокины Th17 также вносят вклад в синтез IL-6 и IL-8, хемокина CXCL1, что приводит к рекрутированию нейтрофилов в дыхательные пути и их активации [48; 49; 50].

Инфламмосома NLRP3 играет важную роль в патогенезе БА [51; 52]. S.A. Hirota et al. [53] одни из первых описали синтез белков NLRP3 и каспазы-1 в срезах легких человека и в эпителиальных клетках дыхательных путей здоровых взрослых добровольцев после воздействия поллютантов (твердых частиц диаметром менее 10 мк). Повышенные уровни NLRP3 и IL-18 наблюдались в эпителиальных клетках дыхательных путей в биоптатах легких пациентов с БА по сравнению со здоровыми людьми [54]. При этом добровольцы с нейтрофильной БА демонстрировали повышенные уровни мРНК NLRP3, каспазы-1 и IL-1 β в мокроте по сравнению с эозинофильной и малогранулоцитарной БА [55]. Экспрессия гена NLRP3 и уровень IL-1 β также выше в провоспалительных клетках в мокроте при БА с ожирением по сравнению с БА без ожирения. Эти показатели коррелировали с ИМТ [56]. Таким образом, индуцированные инфламмосомой NLRP3 ответы участвуют в воспалении дыхательных путей [52; 53].

1.2 Актуальные вопросы детского ожирения

1.2.1 Распространенность детского ожирения

Детское ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, поскольку оно связано с высоким риском развития хронических неинфекционных заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, БА), а также патологических синдромов (инсулинорезистентность, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ во сне) [57; 58; 59; 60]. Известно, что в 2015 г. высокий ИМТ стал причиной 4 млн смертей во всем мире [61].

По данным ВОЗ в 2020 г. ожирение зарегистрировано у 4,4 млн (7,9 %) детей в возрасте до 5 лет в европейском регионе [62]. Согласно данному отчету, каждый восьмой ребенок (11,6 %) в возрасте 5–9 лет страдает ожирением, каждый третий (29,5 %) – избыточной МТ [4]. При этом одной из самых негативных тенденций является увеличение количества детей дошкольного возраста с избыточной МТ

[63]. По оценке ВОЗ, существующая направленность может привести к ожирению у 70 млн детей в возрасте до 5 лет уже к 2025 г. [62].

Исследование Global Burden of Disease, проведенное с 1980 по 2015 гг., показало, что в 2015 г. 107,7 млн детей и 603,7 млн взрослых во всем мире страдали ожирением. Распространенность ожирения удвоилась с 1980 г. более чем в 70 странах и постоянно растет в большинстве стран. Хотя распространенность ожирения среди детей была ниже, чем среди взрослых, темпы роста детского ожирения во многих странах были выше, чем темпы роста ожирения среди взрослых [61].

В 2007 г. Европейское региональное бюро ВОЗ разработало инициативу по эпиднадзору за детским ожирением COSI, целью которой является определение причин развития избыточной МТ, а также разработка и внедрение норм питания и физической активности у детей школьного возраста. В рамках COSI было обследовано около 250 000 детей младшего школьного возраста из 36 стран Европейского региона ВОЗ. В представленном отчете четвертого раунда 2021 г. показано, что доля избыточного веса (включая ожирение) составляла около 29 % у мальчиков и 27 % у девочек в возрасте 7–9 лет, в то время как распространенность ожирения составляла около 13 % у мальчиков и 9 % у девочек. Однако между странами наблюдались различия: самые высокие уровни избыточной МТ и ожирения наблюдались в странах Средиземноморья, а самые низкие в странах Центральной Азии [64]. По данным отчета пятого раунда COSI за 2018–2020 гг. распространенность ожирения в странах-участницах среди детей 7–9 лет составила 12 % [5].

По результатам анализа в восьми федеральных округах России в 2017 г. среди более 2 тыс. детей частота ожирения у мальчиков в возрасте 11 и 15 лет составила 18,6 % и 10 %, а избытка МТ – 15,4 % и 11,5 %. Среди девочек 11 и 15 лет ожирение – 9,2 % и 3,6 %, избыточная МТ – 14,3 % и 10,5 % [6].

Одномоментное ретроспективное исследование, охватившее девять федеральных округов России и 1 911 детей в возрасте 11 и 15 лет с 2016 год по 2018 год, указало на связь между уровнями МТ и показателями систолического и

диастолического давления, при этом самое большое значение коэффициента корреляции определялось у детей в возрасте 11 лет [59].

Среди проблем, связанных с ожирением, интерес вызывают «худые толстые» пациенты – лица с избыточным объемом ЖТ в области внутренних органов (ВЖТ) при нормальном ИМТ [7; 65]. Подобный фенотип описан также и у детей [66; 67]. Ю.Г. Самойлова и др. в своей работе установили, что распространенность висцерального ожирения у детей в возрасте до 10 лет ($n = 625$) составляла 2 % у девочек и 1,6 % у мальчиков, а в группе старше 10 лет ($n = 1314$) – 6,7 % и 8,5 % соответственно [8]. Популяционное исследование, проведенное в Нидерландах, подтвердило, что, так же как и у взрослых, доля жировой массы и показатели массы брюшного жира (соотношение андроидного/геноидного жира, площадь предбрюшинной жировой массы длиной 2 см) у детей школьного возраста связаны с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертония, гиперхолестеринемия), независимо от ИМТ [68]. В работе L.S. Silveira et al. [60], в которой обследовано более 100 детей в возрасте от 6 до 16 лет, установлена положительная корреляция между избытком ВЖТ и дислипидемией, метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. S. Higgins et al. [63] обнаружили, что ранние сердечно-сосудистые осложнения связаны с избытком ВЖТ у молодых людей в возрасте от 10 до 23 лет. D. Thompson et al. [69] в своей работе продемонстрировали, что ВЖТ может вносить вклад в формирование эндотипа БА у детей.

Таким образом, ожирение, в том числе и висцеральное, представляет особый исследовательский интерес, поскольку ЖТ и связанное с ней воспаление рассматриваются как ключевой механизм развития хронических неинфекционных заболеваний.

1.2.2 Современное понимание терминов о жировой ткани

В современной медицинской науке используются разные термины для описания избыточного накопления ЖТ в организме. В клинической практике, как

правило, используют термины «ожирение» и «избыточная масса тела» [57]. Для разграничения этих состояний применяются перцентильные таблицы или величины стандартного отклонения ИМТ (standard deviation score – SDS), учитывающие рост, МТ, пол и возраст ребенка [57]. С учетом рекомендаций ВОЗ, избыточная МТ может быть диагностирована, если ИМТ в соответствующем возрасте превышает медианное значение для популяции на величину от одного до двух стандартных отклонений, а ожирение – более чем на два стандартных отклонения [62]. «Ожирение» является самостоятельным диагнозом и включено в международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) [57].

ЖТ представляет собой разновидность соединительной ткани, основу которой на клеточном уровне составляют адипоциты, на молекулярном – липиды [70]. Гистологически ЖТ делится на белую, бурую и бежевую [71]. Белая ЖТ на 55-80 % состоит из зрелых адипоцитов (количество определяется депо), оставшийся процент представлен клетками стромально-сосудистого комплекса, включающего мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, преадипоциты, фибробласты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, клетки иммунной системы. Внеклеточный матрикс (ВКМ) представлен протеогликанами, полисахаридами, коллагеном, эластином, фибронектином и ламинином [70; 72].

Согласно анатомической классификации, белая ЖТ подразделяется на подкожную жировую ткань (ПЖТ) и ВЖТ [70; 73]. Около 80 % всего объема ЖТ представлено ПЖТ и располагается преимущественно в абдоминальной и в глутео-фemorальной областях [71]. К ВЖТ относят сальниковую, мезентериальную, а также экстраперитонеальную ЖТ [70; 71]. Анатомически и функционально ВЖТ связана с печенью через портальную вену. Существуют гендерные различия в распределении ЖТ: так у женщин в большей мере выражена ПЖТ, которая содержит большее количество рецепторов эстрогена, прогестерона, а у мужчин – ВЖТ, соответственно – рецепторов андрогенов [74; 75].

В сравнении с ПЖТ в ВЖТ больше доля крупных адипоцитов, больше плотность андрогенных, кортикостероидных рецепторов, степень васкуляризации

и иннервации, концентрация провоспалительных цитокинов, иммунных клеток и вместе с тем ниже способность преадипоцитов к дифференцировке [73].

Висцеральным ожирением считают избыток ВЖТ, оцениваемый на основании превышения референсных показателей, измеренных инструментальными методами [8; 73]. Данный термин, как и понятие «избыток висцерального жира», применяется в литературе для описания негативных эффектов, оказываемых на организм человека деятельностью адипоцитов ВЖТ [76; 77]. При определении групп пациентов с висцеральным ожирением в большинстве исследований используют показатель площади ВЖТ [73; 78]. У взрослых критерием висцерального ожирения является площадь ВЖТ более 130 см² [79]. В ряде исследований среди взрослых использовали и более низкие значения, но всегда более 100 см² [80; 81]. Так, в исследовании Е.Н. Kim et al. [82] установлено пороговое значение площади ВЖТ у мужчин – 130 см², что является основанием для прогнозирования риска развития сахарного диабета 2 типа.

Показатель площади ВЖТ часто применяют и в педиатрической практике [8]. К.У. Xiong et al. [83] в 2012 году провели исследование состава тела путем биопедансного анализа у 1 548 детей и подростков и впервые определили нормативы количества жировой и тощей массы в китайской популяции в зависимости от возраста и пола. В работе Ю.Г. Самойловой и др. для диагностики висцерального ожирения предлагают использовать значения показателя для девочек в возрасте до 10 лет – 35,9 см², с 10 лет – 67,5 см², для мальчиков – 37,3 и 45,9 см² соответственно [8; 84]. Диагноз «висцеральное ожирение» используется только в исследованиях и не включен в МКБ-10.

1.2.3 Измерение жировой ткани

Для оценки состава тела используются как простые косвенные показатели, например, отношение размера окружности талии к окружности бедер, так и сложные – с измерением количественных характеристик ЖТ, например, методами трехмерной визуализации [67; 80].

Эталонными методами являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Оба позволяют определить общий объем ЖТ и ее депо путем многоуровневого сканирования [67; 78]. Согласно результатам исследования В.Ж. Klopfenstein et al. [85] КТ и МРТ являются наиболее точными инструментами для измерения ПЖТ и ВЖТ. Многие авторы едины во мнении, что наиболее важным показателем висцерального ожирения является площадь ВЖТ, измеренная на определенном уровне одним срезом [79]. Для этого наиболее часто используют уровни L2-L3 или L3-L4 [77]. При использовании только одного среза при измерении ВЖТ важным считается определение продольного уровня, так как при изменении положения пациента даже на несколько сантиметров количество ВЖТ значительно варьирует [79]. Односрезовые изображения являются более предпочтительными, поскольку уменьшают лучевую нагрузку данного исследования [77]. Так, Х. Cheng et al. [86] подтвердили, что срез на уровне L2-L3 позволяет лучше оценить общий объем ВЖТ ($r = 0,98$; $p < 0,001$) в здоровой китайской популяции. Применение КТ в детской практике ограничено ввиду ионизирующего излучения [77], в связи с чем предпочтительной является процедура МРТ, которая к тому же осуществляется при свободном дыхании [67; 87]. Однако МРТ является дорогостоящим методом, чем обусловлена его низкая доступность. Также к недостатку данного метода можно отнести длительность проведения процедуры, что может являться существенной проблемой при обследовании детей раннего возраста.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), кроме измерения минеральной плотности костей, позволяет получить достаточно точную информацию о количестве общей и регионарной жировой массы (см^2) за короткий период сканирования. В основе данного метода лежит использование веерного рентгеновского луча. В результате энергия, излучаемая аппаратом, по-разному ослабляется в зависимости от плотности и толщины анатомических структур и тканей. На основании этого рассчитывается значение R, необходимое для оценки состава тела при сканировании [67]. Впоследствии создается анатомическая модель (двумерная проекция), по которой можно измерить ПЖТ и ВЖТ [67; 88].

Согласно результатам ряда исследований, ДРА является точным инструментом для измерения общей жировой массы у детей [89; 90; 91]. В своей работе A.S. Cheung et al. [92] показали, что масса ВЖТ по данным ДРА коррелирует с объемом ВЖТ, измеренным с помощью МРТ ($r = 0,902$; $p < 0,0001$), и площадью ВЖТ, измеренной с помощью КТ ($r = 0,83$; $p < 0,0001$). В работе C.D. Crabtree et al. [93] продемонстрировано, что масса ВЖТ по данным ДРА коррелирует с показателями ВЖТ по данным МРТ ($r = 0,58$). Исследования, посвященные применению данного метода в педиатрической практике, немногочисленны, поэтому достоверных данных по использованию ДРА у детей нет. Диагностические возможности ДРА ограничены рядом недостатков метода: отсутствием функции 3D-моделирования и возможности измерения доли жира во внутренних органах (печень, мышцы), а также наличием ионизирующего излучения (0,96 мкЗв для исследования всего тела в стандартном режиме) [67].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) широко распространено в клинической практике, является быстрым, неинвазивным, безопасным и доступным методом исследования. Данный метод больше применим для оценки ПЖТ, а не ВЖТ [94]. Так, A. Vazzocchi et al. [95] продемонстрировали, что толщина подкожного жира по данным УЗИ коррелирует с площадью подкожной клетчатки по данным МРТ и КТ. При этом в сравнении с антропометрическими методами, УЗИ обладает большей достоверностью [79].

Измерение окружности талии является одним из самых простых и часто используемых в рутинной клинической практике методом, но при этом отражает не только количество висцерального жира абдоминальной области, но и толщину ПЖТ поясничной области и передней брюшной стенки [96]. В настоящее время нет единых данных о наилучших анатомических ориентирах для измерения данной окружности, что является недостатком метода. Это относится и к индексу «окружность талии/окружность бедер» [97]. В работе В. Xi et al. [97] установлены пороговые значения окружности талии для выявления детей и подростков с висцеральным ожирением. При этом в популяционном исследовании К. Goodwin

et al. [98], которое включало более 1 тыс. детей от 12 до 17 лет, установлено, что окружность талии и ИМТ демонстрируют избыток ПЖТ, но не ВЖТ.

Калиперометрия – метод, основанный на измерении толщины подкожных жировых складок в общепринятых точках с помощью калипера для оценки количества жировой массы [99]. Метод доступен, неинвазивен и может выполняться неоднократно без причинения вреда здоровью [99]. Однако данный инструмент имеет ряд ограничений, таких как использование обобщенных формул для проведения расчетов, а также плохая воспроизводимость метода [100]. Таким образом, результаты калиперометрии напрямую зависят от квалификации и навыков исследователя, который ее проводит.

Наиболее технически простым и одновременно достоверным методом для анализа состава тела у детей является биоэлектрический импедансный анализ (БИА) [8; 101]. Данный метод базируется на измерении электрической проводимости разных тканей [102]. При помощи алгоритмов, заложенных в программном обеспечении, прибор способен измерить количество безжировой и жировой МТ, в том числе и ВЖТ с оценкой ее площади [102; 103]. Н. Zamrazilova et al. [104] обнаружили корреляцию между площадью ВЖТ, измеренной с помощью БИА, и объемом висцерального жира по данным МРТ у детей ($r = 0,791$; $p < 0,001$) [104]. J. Gómez-Ambrosi et al. [105] в своей работе также продемонстрировали положительную корреляцию между показателями площади, измеренными БИА и КТ ($r = 0,75$; $p < 0,001$). Учитывая результаты этого исследования, можно считать, что БИА характеризуется приемлемой точностью, удобством автоматической обработки данных, а также портативностью диагностической аппаратуры. Дополнительным преимуществом является возможность выполнения процедуры при свободном дыхании. Наличие в устройстве анализатора переменного тока низкой амплитуды и высокой частоты не оказывает негативного влияния на здоровье пациента и позволяет проводить данное исследование неоднократно [83; 102; 106]. В связи с этим БИА имеет преимущество в сравнении с другими методами и используется в педиатрии при проведении клинических исследований [91; 107; 108; 109].

1.2.4 Жировая ткань и воспаление

ЖТ состоит из двух основных компонентов: клеточной популяции и специализированного ВКМ. Клеточная популяция представлена не только адипоцитами (основной тип клеток), но и преадипоцитами, мезенхимальными стволовыми клетками, фибробластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, клетками иммунной системы, а также макрофагами ЖТ [110; 111].

ВКМ состоит из коллагена, ламининов, фибронектина и протеогликанов и содержит самую большую концентрацию коллагена VI типа в своем составе, по сравнению с другими тканями организма [112; 113; 114]. Белая ЖТ является основным депо для хранения липидов [71; 115]. Белые адипоциты представляют собой большие овальные клетки с единственной липидной каплей, которая заполняет всю цитоплазму, вытесняя ядро и другие органеллы на периферию [116]. Адипоциты данной ткани хранят более 95 % общего количества липидов в виде нейтральных липидов, триглицеридов (ТГ). В процессе их гидролиза свободные жирные кислоты (СЖК) и глицерин высвобождаются в кровоток и используются клетками периферических тканей в качестве источника энергии [117].

Гиперплазия адипоцитов ПЖТ нарастает и приводит к увеличению объема ткани в условиях положительного энергетического баланса, связанного с высококалорийной диетой [115]. Однако ёмкость ПЖТ быстро исчерпывается, что приводит к липотоксичности и дальнейшему накоплению триглицеридов в периферических органах (печень, мышцы) и в ВЖТ [118]. ВЖТ не обладает большой ёмкостью, что приводит к гипертрофии ее адипоцитов, которые способствуют локальной гипоксии и механическому стрессу [112; 115].

Гипоксия стимулирует выработку ангиогенных факторов для компенсации низкой скорости перфузии, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста и фактор, индуцированный гипоксией 1α (HIF- 1α) [115; 119; 120]. Также существуют данные, подтверждающие участие HIF- 1α в инфильтрации макрофагами в ЖТ [119;

121]. Это влечет за собой гибель адипоцитов, высвобождение СЖК и миграцию моноцитов [115].

Важную роль в развитии последующего воспаления играет взаимодействие моноцитов и эндотелия. Оно проходит в три этапа, каждый из которых опосредуется молекулами клеточной адгезии, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток. Первый этап заключается в рекрутировании лейкоцитов с помощью селектина (Р-селектин) [122]. На втором этапе происходит взаимодействие между лейкоцитами и молекулами клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. На третьем – экстравазация лейкоцитов, регулируемая молекулами ICAM-1 и PECAM-1 [120; 122]. Хотя эндотелиальные клетки всех сосудистых сегментов (артерии, капилляры и вены) могут взаимодействовать с молекулами клеточной адгезии, посткапиллярные венулы являются предпочтительной локализацией хемотаксиса лейкоцитов, вероятно, из-за их наибольшей плотности молекул клеточной адгезии [122].

В ЖТ моноциты дифференцируются в макрофаги M1 [123; 124]. Этот процесс обусловлен метаболической активацией макрофагов ЖТ липидами, такими как пальмитат, которые являются лигандами TLR-2/4 рецепторов [125; 126]. В результате макрофаги поляризуются в сторону M1 и способствуют развитию провоспалительного ответа [127]. В некоторых исследованиях, в том числе экспериментальных, описан «смешанный» фенотип M1/M2 макрофагов у объектов с ожирением, однако в настоящий момент данная гипотеза изучена недостаточно [128; 129]. После дифференцировки в M1, макрофаги образуют «короноподобные структуры» вокруг погибших адипоцитов [120; 123; 130]. Согласно исследованиям, «короноподобных структур» больше в ВЖТ, чем в ПЖТ [120; 131]. Также считается, что преадипоциты ВЖТ более чувствительны к апоптотическим стимулам, что позволяет предположить, что существуют различия в апоптозе между преадипоцитами ВЖТ и ПЖТ [120; 132].

Результаты ряда работ подтверждают участие макрофагов M1 в развитии воспаления посредством синтезируемых ими цитокинов IL-6, IL-1 β , TNF- α , моноцитарного хемотаксического белка (MCP-1) и рецептора β хемокинов (CCR2),

ICAM, VCAM, P- и E-селектинов [133; 134; 135]. В исследовании R. Mujkic et al. [136], проведенном с участием мальчиков в возрасте от 2 до 16 лет с избыточной ЖТ и ожирением, показано, что количество макрофагов было выше в ВЖТ, нежели в подкожной жировой клетчатке. В экспериментальной работе J. Rytka et al. [137] продемонстрировано, что при стимулировании воспаления в ЖТ у мышей с трансплантированным брыжеечным жиром, повышался уровень IL-6 и СЖК.

Синтез IL-1 β , одного из ключевых провоспалительных цитокинов, осуществляется в результате активации многобелкового олигомерного комплекса – инфламмосомы NLRP3 в макрофагах [138]. Сборке инфламмосомы способствуют цитокины (например, ФНО- α), насыщенные жирные кислоты, церамиды, липополисахариды, глюкоза [138; 139]. В работе C. Chen et al. [140] продемонстрировано, что ингибирование NLRP3 уменьшает инфильтрацию макрофагами ЖТ. В исследованиях с участием взрослых доказано, что активность инфламмосомы NLRP3 в клетках ЖТ связана с ожирением и его метаболическими осложнениями, а лечение с использованием антител к IL-1 β позволяло повысить контроль гликемии у пациентов с диабетом 2 типа [139]. Роль инфламмосомы при воспалении у детей с висцеральным ожирением остается неизученной.

Молекулы ВКМ и продукты их расщепления также могут действовать как модуляторы воспаления. Так, в работе C.Y. Han et al. [141] было показано, что версикан, продуцируемый адипоцитами, и бигликан, продуцируемый макрофагами, участвовали в развитии воспаления ЖТ. Версикан участвует в воспалении путем взаимодействия с хемокинами, факторами роста, протеазами и рецепторами, такими как CD44, PSGL-1 и TLR2, на поверхности иммунных клеток, влияя на дифференцировку иммунных клеток. Другой молекулой с провоспалительными свойствами является бигликан, синтезируемый макрофагами ЖТ. Кроме связывания с коллагеном, он может активировать Toll-подобные рецепторы 2 (TLR2) и TLR4 [141; 142; 143].

С целью нивелирования неблагоприятных последствий воспаления, в ЖТ активируются механизмы, направленные на подавление воспаления. В развитии

противовоспалительных реакций участвуют макрофаги M2, эозинофилы, регуляторные T (Treg) клетки, iNKT [120; 138].

Макрофаги M2 поглощают СЖК, высвобождающиеся из адипоцитов в результате липолиза или гибели адипоцитов. Кроме этого, данные клетки поглощают апоптотические адипоциты посредством эффероцитоза [111].

ILC представляют собой недавно идентифицированные типы иммунных клеток, которые схожи по фенотипу и функции с T-клетками, но не экспрессируют на своей поверхности специфические антигенные рецепторы [144]. ILC включают три группы – ILC1, ILC2 и ILC3, которые отражают цитокиновые профили классических CD4-позитивных субпопуляций T-хелперов, таких как Th1, Th2 и Th17 [145]. Популяция ILC2 способствует синтезу цитокинов (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-33) и играет важную роль в поддержании гомеостаза ЖТ [144; 146]. IL-13 способствует дифференцировке макрофагов в M2 фенотип, а IL-5 способствует созреванию и активности эозинофилов, которые синтезируют IL-4, необходимый макрофагам M2 [24; 39]. Кроме этого, ILC2 также способствует синтезу регуляторных T-клеток (Treg). При воспалении ВЖТ количество ILC2 снижается, что приводит к снижению синтеза противовоспалительных цитокинов [71; 147].

Резидентные инвариантные естественные T-киллеры (iNKT) также задействованы в поддержании гомеостаза ВЖТ. iNKT-клетки ВЖТ активируются в результате взаимодействия с липидными антигенами, представленными на поверхности CD1d адипоцитов и секретируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IL-2, способствуя поляризации макрофагов M2 и активации регуляторных T-клеток, что приводит к уменьшению провоспалительных реакций [148]. В ряде работ показано, что количество iNKT-клеток ЖТ значительно снижалось параллельно с усилением воспаления ВЖТ [149; 150; 151]. Также есть данные о том, что iNKT-клетки участвуют в ремоделировании ЖТ при висцеральном ожирении. В своей работе J. Park et al. [152] продемонстрировали избыточное количество iNKT рядом с некротизированными адипоцитами. В экспериментальной работе D. Chen et al., в условиях высококалорийной диеты,

количество iNKT в ЖТ значительно уменьшалось и обнаруживалось вокруг некротизированных адипоцитов [147; 153].

1.3 Бронхиальная астма и ожирение: новые данные

Современные исследования указывают на взаимосвязь ожирения и БА у взрослых и детей [154; 155]. Так, метаанализ X. Deng et al. [156], в котором проанализированы данные более 70 тыс. детей, показал, что ожирение и избыточный вес являлись факторами риска развития БА у детей, причем чаще среди девочек. Это подтверждают исследования I.M. Aris et al. [157], которые установили связь между избыточным весом у детей и развитием БА в подростковом возрасте. В работе Е.С. Трунцова и др. [2] среди 279 подростков в возрасте 10, 14 и 17 лет установлено, что у пациентов с БА чаще встречалось ожирение и избыток МТ. Исследование Z. Zhang et al. [158], включавшее 285 детей, показало, что респоденты, страдающие избыточным весом в возрасте 5 лет, имели высокий риск развития БА в 6 лет. Результаты метаанализа Y. Azizpour et al. [3] также демонстрировали высокий риск развития БА у детей с избытком МТ и ожирением (в 1,64 и 1,92 раза), чем у лиц с нормальной МТ.

Сочетание БА и ожирения приводит к утяжелению ее симптомов. Пациенты отличаются худшим ответом на применение будесонида в отношении функции легких, а также чаще нуждаются в госпитализации по поводу БА [159; 160]. В исследовании Y. Okubo et al. [161] анализ 100 тыс. госпитализаций во время обострения БА у детей показал, что наличие ожирения было связано с более высокой частотой применения искусственной вентиляции легких и более длительным пребыванием в стационаре.

В настоящее время к клиническим характеристикам фенотипа «бронхиальная астма и ожирение» относят неудовлетворительный ответ на терапию ИГКС и соответственно низкий уровень контроля БА [162]. Так, согласно исследованию M.J. Kasteleyn et al. [163], взрослые пациенты, страдающие БА в сочетании с ожирением, имели больше респираторных симптомов и более низкие значения

объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких по сравнению с пациентами без ожирения. Однако вопрос стабильности фенотипов под воздействием различных факторов в течение времени остается открытым.

Механизм взаимосвязи между ожирением и БА остается неясным, несмотря на большое количество предложенных патогенетических концепций. Ряд исследований указывали на участие ЖТ, в том числе висцеральной, в развитии системного воспаления и увеличении последующего риска БА [164; 165]. При этом большинство работ проведены среди взрослых пациентов.

Результаты некоторых исследований демонстрировали, что у пациентов с диагнозом БА в сочетании с ожирением развивается нейтрофильное воспаление в дыхательных путях [166]. Оно реализуется при участии Th1 и Th17 лимфоцитов, способствующих синтезу IL-6, IL-8, IL-17A, TNF α , IL-1 β [138].

IL-6 и IL-8 способствуют миграции и активации нейтрофилов в дыхательных путях у пациентов, страдающих БА [167]. Согласно существующим исследованиям, уровень провоспалительного IL-6 выше у пациентов с БА и ожирением, чем у больных, имевших только диагноз БА [168]. Также, согласно результатам работы D.J. Jackson et al. [169], уровни IL-6 коррелировали с избытком МТ и показателями лейкоцитов крови и С-реактивным белком у детей. При этом существуют работы, доказывающие участие этого цитокина в развитии воспаления при аллергической БА, что связано с его способностью регулировать дифференцировку наивных CD4 Т-лимфоцитов до Th2-клеток посредством синтеза IL-4 [170; 172]. В исследовании M. Nadeib et al., в котором приняло участие 320 детей от 5 до 16 лет, установлено, что экспрессия гена IL-8 была статистически выше у больных БА ($p < 0,001$) и достоверно коррелировала с фенотипом (наличие другой аллергии, такой как крапивница и лекарственная сыпь) и степенью выраженности симптомов БА ($r = 0,869$; $p < 0,001$), ОФВ1 ($r = 0,757$; $p < 0,001$) [172]. Повышение IL-8 у пациентов с БА отмечено и у взрослых [171].

В экспериментальной работе H.Y. Kim et al. [173] установлено, что развитие воспаления у пациентов с БА и ожирением обусловлено деятельностью IL-1 β и IL-

17A. Также существуют исследования, доказывающие участие IL-17A в развитии гиперреактивности дыхательных путей [174]. В работе K. Honda et al. [175] продемонстрировано, что IL-17A сам по себе или в сочетании с TNF- α индуцировал продукцию IL-8 эпителиальными клетками. IL-1 β -известный участник системного воспаления при ожирении. При этом L.G. Wood et al. [56] доказали, что данный цитокин повышался в мокроте у пациентов, страдающих БА с ожирением, по сравнению с пациентами с диагнозом БА без сопутствующего ожирения.

Таким образом, БА и ожирение являются распространенными заболеваниями детского и подросткового возраста. В настоящее время нет понимания о механизмах, реализующих взаимодействие между БА и ожирением, отсутствуют данные о связи висцерального ожирения и возраста детей, в котором реализуется риск развития БА при ожирении, поэтому изучение роли избытка ЖТ, в том числе и висцеральной, является важной задачей современной науки.

2 КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее диссертационное исследование проведено на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период 2020–2023 гг. В качестве клинических баз использованы: детская клиника ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующая отделением, канд. мед. наук Д.В. Козырицкая), ОГАУЗ «Областная детская больница» города Томска (главный врач, канд. мед. наук Е.Л. Тимошина).

Протокол исследования разработан в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики [176] и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение от 08 декабря 2020 г., регистрационный номер 8509). Биоимпедансный анализ состава тела проведен на базе МАОУ СОШ № 28 г.Томска, МАОУ СОШ № 3 г. Томска, МАОУ гимназии № 55 им. Е.Г. Вёрсткиной г. Томска, МАОУ гимназии № 56 г.Томска и факультетских клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Исследование уровней цитокинов в сыворотке крови на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex corp., USA) проводилось на базе ЦКП "Медицинская геномика" (Томский НИМЦ)". Многомерный анализ выполнен на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующая лабораторией, д-р мед. наук, профессор РАН Е.В. Удут).

Исследование выполнено в два этапа: первый – эпидемиологический в формате одномоментного исследования в рандомизированной выборке школьников г. Томска; второй – клинико-диагностический этап в формате «случай-контроль», в рамках которого проведено исследование уровней цитокинов в сыворотке крови у пациентов всех клинических групп.

Формат исследования и описание визитов представлены в соответствии с рисунком 1.

Схема исследования

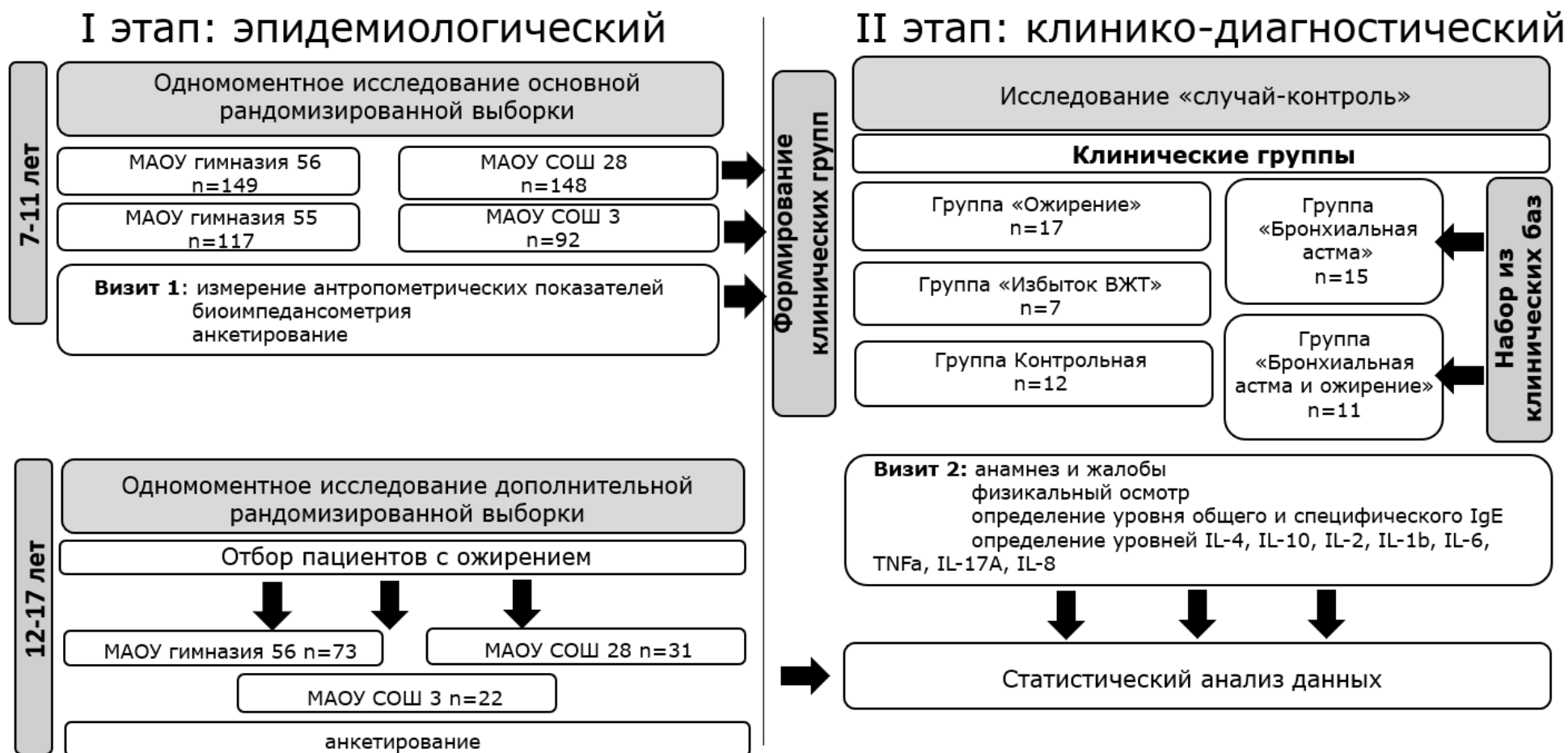


Рисунок 1 – Схема этапов и формат исследования

2.1 Эпидемиологический этап исследования

Эпидемиологический этап является частью многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)»; выполнен в период с октября 2020 г. по июнь 2021 г. в 4 школах г. Томска: МАОУ СОШ №3, МАОУ СОШ №28, МАОУ гимназия №55 им. Е.Г. Вёрсткиной, МАОУ гимназия №56. Протокол исследования разработан командой ученых ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (разрешение этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ № 8459/2 от 28.10.2020).

2.1.1 Формирование выборок

Для формирования выборок участников исследования на основании сведений, представленных департаментом образования Томской области, подготовлены списки школ, разделенных по территориальному признаку. Они не содержали каких-либо персональных данных учеников. Списки направлены в координационный центр ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, где проведена процедура рандомизации. Каждой школе присвоен индивидуальный номер и с помощью компьютерной рандомизации был составлен список из 4 школ для рекрутизации учеников, с учетом предполагаемого уровня комплайенса 80 %. Объем выборки рассчитывался по специальной формуле (1) [177].

$$n = \frac{pqZa^2}{d^2} \quad (1)$$

где n – объем выборки;

Z – критические значения нормального стандартного распределения для заданных α и β ;

p – доля случаев с наличием исследуемого признака;

$q = (1 - p)$ – доля случаев, в которых не встречается исследуемый признак;

d – предельная ошибка выборки.

В результате осуществлен набор детей от 7 до 11 лет в основную выборку, согласно цели и задачам диссертационного исследования, а также школьников от 12 лет до 17 лет в дополнительную выборку для уточнения статистического результата.

Основная выборка.

Критерии включения:

- 1) дети в возрасте от 7 до 11 лет;
- 2) подписанное информированное согласие на участие в настоящем исследовании (согласие подписывал законный представитель).

Критерии исключения:

- 1) моногенные формы ожирения;
- 2) сахарный диабет первого и второго типов;
- 3) тяжелые или нестабильные заболевания внутренних органов, злокачественные опухоли, системные заболевания;
- 4) черепно-мозговые травмы в анамнезе;
- 5) злоупотребление алкогольными напитками или наркотическими/лекарственными препаратами, в том числе и в анамнезе;
- 6) установленный кардиостимулятор или металлические имплантаты.

Дополнительная выборка.

Критерии включения:

- 1) дети в возрасте от 12 лет до 17 лет;
- 2) подписанное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Критерии исключения:

- 1) моногенные формы ожирения;
- 2) сахарный диабет первого и второго типов;

- 3) тяжелые или нестабильные заболевания внутренних органов, злокачественные опухоли, системные заболевания;
- 4) черепно-мозговые травмы в анамнезе;
- 5) злоупотребление алкогольными напитками или наркотическими/лекарственными препаратами, в том числе и в анамнезе;
- 6) установленный кардиостимулятор или металлические имплантаты;
- 7) беременность.

2.1.2 Одномоментное исследование в основной выборке

В рамках эпидемиологического этапа с целью формирования клинических групп школьников от 7 лет до 11 лет был предусмотрен первый визит, включавший оценку соответствия пациента критериям включения/исключения, подписание информированного согласия (после ознакомления с формой информированного согласия, для детей 7–11 лет согласие подписывали законные представители: родители/опекуны) и выполнение процедур исследования, в соответствии с рисунком 1.

Проводился сбор медицинского анамнеза и жалоб, заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК), анкетирование по индивидуальному вопроснику, содержащему блоки об акушерском анамнезе, фактическом питании и астмоподобных симптомах; физикальное обследование, измерение антропометрических показателей (рост, МТ) с помощью медицинского ростомера МСК-233 (точность до 0,1 см) и весов, установленных в аппарате InBody 770 (точность до 0,1 кг), расчет SDS ИМТ (программа WHO Anthro Plus). Всем пациентам проведена биоимпедансометрия с определением основных показателей композиционного состава тела (площадь ВЖТ, процент жировой массы, жировая масса в кг) на аппарате InBody 770.

2.1.3 Одномоментное исследование в дополнительной выборке

В соответствии с целью и задачами исследования в рамках эпидемиологического этапа набрана дополнительная выборка школьников г. Томска от 12 до 17 лет с диагнозом «ожирение» для уточнения числа детей, имеющих астмоподобные симптомы и диагноз БА, рисунок 1. Пациентам, страдающим ожирением, было предложено пройти опрос, включающий блоки об акушерском анамнезе, фактическом питании и астмоподобных симптомах.

2.2 Клинико-диагностический этап исследования

На данном этапе исследования сформировано 5 клинических групп детей от 7 до 11 лет. Добровольцы, набранные из основной выборки эпидемиологического этапа, вошли в состав следующих клинических групп:

- 1) «ожирение» (n=17);
- 2) «избыток ВЖТ» (n=7);
- 3) «контрольная группа» (n=12).

Дети из группы «избыток ВЖТ» имели нормальную МТ (при значениях $\pm 1,0$ SDS ИМТ), при это выраженность ВЖТ регистрировалась методом БИА согласно референсным значениям, установленным в исследовании Ю.Г. Самойловой и др. [8].

Пациенты, дополнительно рекрутированные из клинических баз детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «Областная детская больница», включены в группы:

- 1) «бронхиальная астма» (n=15);
- 2) «бронхиальная астма и ожирение» (n=11).

Данный этап состоял из одного визита, который включал подписание дополнительного информированного согласия и выполнение предусмотренных процедур.

2.2.1 Формирование групп исследования

Группа «бронхиальная астма».

Критерии включения:

- 1) дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске;
- 2) ранее врачебно-верифицированный диагноз БА;
- 3) обратимость бронхиальной обструкции по приросту ОФВ1 12% и более (в том числе и в анамнезе);
- 4) отсутствие избытка ВЖТ по данным биоимпедансометрии с использованием оборудования экспертного класса;
- 5) отсутствие диагноза «ожирение»;
- 6) подписанное информированное согласие на участие в настоящем исследовании (согласие подписывал законный представитель).

Критерии исключения:

- 1) наличие значимых неконтролируемых заболеваний или состояний, которые могут повлиять на участие пациента в данном исследовании, проведении предусмотренных процедур, и интерпретации полученных результатов в рамках настоящей работы.

Группа «ожирение».

Критерии включения:

- 1) дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске;
- 2) врачебно-верифицированный диагноз «ожирение» (экзогенно-конституционального генеза);
- 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании (согласие подписывал законный представитель).

Критерии исключения:

1) наличие значимых неконтролируемых заболеваний или состояний, которые могут повлиять на участие пациента в данном исследовании, проведении предусмотренных процедур, и интерпретации полученных результатов в рамках настоящей работы.

Группа «избыток ВЖТ».

Критерии включения:

- 1) дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске;
- 2) избыток ВЖТ, подтвержденный методом биоимпедансометрии с использованием оборудования экспертного класса;
- 3) нормальная масса тела (при значениях $\pm 1,0$ SDS ИМТ);
- 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании (согласие подписывал законный представитель).

Критерии исключения:

1) наличие значимых неконтролируемых заболеваний или состояний, которые могут повлиять на участие пациента в данном исследовании, проведении предусмотренных процедур, и интерпретации полученных результатов в рамках настоящей работы.

Группа «бронхиальная астма и ожирение».

Критерии включения:

- 1) дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске;
- 2) ранее врачом-верифицированный диагноз БА;
- 3) обратимость бронхиальной обструкции по приросту ОФВ1 12% и более (в том числе и в анамнезе);
- 4) врачом-верифицированный диагноз «ожирение» (экзогенно-конституционального генеза);
- 5) подписанное информированное согласие на участие в исследовании (согласие подписывал законный представитель).

Критерии исключения:

1) наличие значимых неконтролируемых заболеваний или состояний, которые могут повлиять на участие пациента в данном исследовании, проведении предусмотренных процедур, и интерпретации полученных результатов в рамках настоящей работы.

«Контрольная группа».

Критерии включения:

1) дети от 7 до 11 лет, проживающие в г. Томске, не имеющие хронических заболеваний и избытка ВЖТ по данным биоимпедансометрии с использованием оборудования экспертного класса;

2) подписанное информированное согласие на участие в исследовании (согласие подписывал законный представитель).

Критерии исключения:

1) наличие значимых неконтролируемых заболеваний или состояний, которые могут повлиять на участие пациента в данном исследовании, проведении предусмотренных процедур, и интерпретации полученных результатов в рамках настоящей работы.

2.2.2 Исследование «случай-контроль»

Клинико-диагностический этап проведен в формате «случай-контроль», в рамках которого предусмотрен второй визит, включавший следующие методы, в соответствии с рисунком 1:

- сбор медицинского анамнеза и жалоб;
- физикальное обследование;
- определение показателей цитокинов IL-4, IL-10, IL-2, IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-17A, IL-8 (панель Milliplex map human cytokine / chemokine magnetic bead panel) в сыворотке крови на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex corp., USA);

- измерение антропометрических показателей (рост, МТ) с помощью медицинского ростомера МСК-233 (точность до 0,1 см) и весов, установленных в аппарате InBody 770 (точность до 0,1 кг), расчет SDS ИМТ (программа WHO Anthro Plus), биоимпедансометрия детям групп «бронхиальная астма и ожирение» и «бронхиальная астма»;

- определение уровня общего и специфического IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (аппарат Multisksan FC), эозинофилов в крови (Sysmex XN1000) детям групп «бронхиальная астма и ожирение» и «бронхиальная астма».

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-anamнестические методы

Сбор анамнеза включал: жалобы, аллергологический анамнез, перенесенные и текущие заболевания.

Для оценки акушерского анамнеза, фактического питания и астмоподобных симптомов проводили анкетирование по индивидуальному вопроснику, разработанному совместно с группой многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)» (приложение А). Блок, посвященный фактическому питанию, разработан на основе анкеты ФГБНУ «Институт возрастной физиологии» РАО М.М. Безруких, Т.А. Филипповой, А.Г. Макеевой [179]. Блок «астмоподобные симптомы» сформирован из 4 вопросов, заимствованных из опросника ISAAC для детей 6-7 лет 3 фазы исследования:

1. У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом?
2. Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз «бронхиальная астма»?
3. Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев?

4. За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна (исключая кашель, связанный с ОРЗ)?

Пациентом с симптомами БА считался респондент, родители которого ответили «ДА» на следующие вопросы:

1. У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом?

2. Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев?

3. За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна? (исключая кашель, связанный с ОРЗ).

Пациентом, имеющим врачебно-верифицированный диагноз БА, считался респондент, родители которого ответили «ДА» на вопрос:

1. Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз «бронхиальная астма»?

Физикальное обследование включало оценку состояния пациента, осмотр кожных покровов, видимых слизистых, подкожно-жировой клетчатки, пальпация лимфатических узлов, обследование костно-мышечной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыводящей систем. В ходе физикального обследования особое внимание уделяли признакам поражения дыхательной системы, а также оценке кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: оценка цвета, влажности, чистоты кожных покровов, наличие/отсутствие стрий, оценка признаков дыхательной недостаточности, перкуссия и аускультация легких.

Диагноз БА, степень тяжести и уровень контроля подтверждали на основании диагностических критериев клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по БА и международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) [23; 25].

Клинико-anamнестическое обследование пациентов, страдающих БА, предполагало оценку следующих показателей: частота дневных и ночных симптомов; частота и выраженность обострений; переносимость физической нагрузки; показатели пиковой скорости выдоха; объем получаемой базисной терапии; способ купирования приступов.

Выделяли легкую и среднетяжелую астму, также оценивали уровень контроля (контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая) заболевания [23].

Критерии легкой БА:

- 1) дневные симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
- 2) ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц;
- 3) обострения, снижающие физическую активность и нарушающие сон;
- 4) ОФВ1 или ПСВ больше или равно 80 % от должного;
- 5) разброс ОФВ1 20–30 %;
- 6) БА контролируется препаратами 1 или 2 степени.

Критерии БА средней степени тяжести:

- 1) дневные симптомы ежедневно, потребность в КДБА ежедневно;
- 2) ночные симптомы чаще 1 раза в неделю;
- 3) обострения, снижающие физическую активность и нарушающие сон;
- 4) ОФВ1 или ПСВ 60–80 % от должного;
- 5) разброс ОФВ1 более 30 %;
- 6) БА контролируется препаратами 3 степени.

Критерии тяжелой БА:

- 1) дневные симптомы ежедневно и ограничение физической активности;
- 2) частые ночные симптомы;
- 3) частые обострения;
- 4) ОФВ1 или ПСВ меньше или равно 60% от должного;
- 5) разброс ОФВ1 более 30 %;
- 6) БА контролируется препаратами 4-5 степени.

Критерии контролируемой астмы:

- 1) отсутствие дневных симптомов чаще 2 раз в неделю;
- 2) отсутствие ночных пробуждений из-за БА;
- 3) отсутствие потребности в препарате для купирования симптомов чаще 2 раз в неделю;
- 4) отсутствие любого ограничения активности из-за БА.

Критерии частично контролируемой астмы (наличие 1-2 из нижеперечисленных симптомов):

- 1) дневные симптомы чаще 2 раз в неделю;
- 2) ночные пробуждения из-за БА;
- 3) потребность в препарате для купирования симптомов чаще 2 раз в неделю;
- 4) любое ограничение активности из-за БА.

Диагностические критерии, на основании которых устанавливали аллергический фенотип БА:

- наличие других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у ребенка или его ближайших родственников;
- наличие респираторных симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка усиливающиеся ночью или при пробуждении, возникновение симптомов при физической нагрузке/воздействии аллергенов);
- эффективная терапия ИГКС;
- уровни общего и специфического IgE выше референсных значений;
- эозинофилия в периферической крови (более $0,7 \times 10^9/\text{л}$).

Диагностические критерии, на основании которых отвергали аллергический фенотип БА:

- наличие респираторных симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка, усиливающиеся ночью или при пробуждении, возникновение симптомов при физической нагрузке/воздействии аллергенов);
- отсутствии других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у ребенка или его ближайших родственников;
- нормальные уровни общего и специфического IgE (трехкратное исследование, в том числе ретроспективно);
- эозинофилы в периферической крови.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Для количественного исследования цитокинов IL-4, IL-10, IL-2, IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-17A, IL-8 применяли панель Milliplex map human cytokine / chemokine magnetic bead panel (Merck, Germany). В качестве материала использовали сыворотку крови пациентов. Определение показателей цитокинов проводили одновременно для всех анализов на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex corp., USA) на базе ЦКП "Медицинская геномика" (Томский НИМЦ)".

Технология xMAP включала антитела, специфично связанные с аналитами и конъюгированные с магнитными частицами. Технология основана на использовании MagPlex-C microspheres – магнитных частиц (от 5,6 до 6,45 мкм), окрашенных двумя флуоресцентными красителями. Каждая индивидуальная микросфера идентифицировалась в мультиплексном анализаторе и результат ее биологического анализа количественно определяли на основании флуоресцентных сигналов. Детектируемую информацию обрабатывали программным обеспечением xPONENT (Luminex, USA) с последующим экспортом данных в программу для подсчета MILLIPLEX Analyst (Merck, Germany). Конечные результаты представляли в пг/мл. В настоящее время стандартизированных референсных значений для уровней IL у детей не установлено.

Определение уровней общего и специфического IgE (ингаляционные и пищевые аллергены) проводили в клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, использовали иммуноферментный анализ, аппарат Multiskan FC. Референсные значения общего IgE для детей 7–9 лет 0–90 МЕ/мл, с 10 лет 0–200 МЕ/мл. Референсные значения для специфического IgE 0–0,35 МЕ/мл.

Абсолютное количество эозинофилов определяли в венозной крови методом флуоресцентной проточной цитометрии на аппарате Sysmex XN1000. Эозинофилию регистрировали при количестве клеток в крови более $0,7 \times 10^9$ /л.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Измерение роста пациента проводили с помощью вертикального ростомера с ценой деления 1 см. Полученный показатель заносили в ИРК с одной цифрой после запятой. Измерение веса осуществляли непосредственно перед процедурой биоимпедансметрии на электронных весах, встроенных в аппарат. Полученный показатель заносили в ИРК с одной цифрой после запятой. Вычисление ИМТ проводили по Кетле: $ИМТ = МТ (в кг) / рост (в м^2)$. Расчет SDS ИМТ проводили с помощью программы WHO Anthro Plus. Согласно рекомендациям ВОЗ, диагноз «ожирение» устанавливали при величине равной или более +2,0 SDS ИМТ; избыточная МТ – от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Ожирение 1 степени определяли при показателях – от +2,0 до +2,5 SDS ИМТ, 2 степени – от +2,6 до +3,0 SDS ИМТ, 3 степени – от +3,1 до +3,9 SDS ИМТ, 4 степени – от +4,0 SDS ИМТ. Нормальную МТ регистрировали при значениях $\pm 1,0$ SDS ИМТ, дефицит МТ – менее минус 1,0 SDS ИМТ [57; 178].

Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков проводилось с использованием пикфлоуметра в утренние и вечерние часы. В исследовании регистрировался лучший утренний показатель ПСВ после 3 попыток выполнения форсированного маневра с паузой, не превышающей 2 секунд после вдоха. Процедура выполнялась стоя, прибор устанавливали горизонтально, перед выполнением маневра указатель пикфлоуметра располагался на отметке 0.

Состав тела исследовали с помощью метода биоимпедансометрии на оборудовании экспертного класса InBody 770 (InBody Co. Ltd, Южная Корея). Процедуру осуществляли в легкой одежде, с оголенными стопами и ладонями с целью бесприпятственного прохождения тока. Исследование длилось 1 минуту, в течение которой участник исследования стоял неподвижно, с отведенными в стороны руками и не разговаривал. После завершения процедур протокола полученные данные в формате Excel переносили в Data Set. Проводили определение основных показателей композиционного состава тела: площадь ВЖТ, процент жировой массы, жировая масса в кг, а также полный фазовый угол тела.

Пациентом, имеющим избыток ВЖТ при нормальной массе тела, считался ребенок, у которого при значениях $\pm 1,0$ SDS ИМТ показатели площади ВЖТ превышали нормативы, установленные в ранее проведенном исследовании Ю.Г. Самойловой и др.: для девочек в возрасте до 10 лет – 35,9 см², с 10 лет – 67,5 см²; для мальчиков – 37,3 и 45,9 см² соответственно [8].

2.3.4 Статистические методы

Статистическую обработку клинико-anamnestических данных и лабораторно-инструментальных параметров выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows version 10.0». Результаты исследования проводили с помощью расчета описательных статистик. Проверку на нормальность распределения признаков обработали с использованием критерия Шапиро-Вилка. Различия в клинических и лабораторно-инструментальных параметрах между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни-Уилкоксона и критерия χ^2 . Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, – Mediana, интерквартильный размах (Q25; Q75), качественные данные - в виде абсолютных или относительных (%) частот. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Дополнительно проводили статистический анализ показателей цитокинов с использованием языка R – версии 4.2.2. Перед проведением анализа показатели цитокинов нормализовали с использованием ранговой нормализации и перевели в единицы стандартных отклонений. Затем выборку проанализировали на предмет многомерных выбросов. Для оценки вклада наличия или отсутствия хронического заболевания у пациентов и их антропометрических параметров в вариабельность концентрации цитокинов использовали многомерный дисперсионный анализ для матриц расстояний с перестановками (функция `adonis2` пакета `vegan`). Для этого рассчитывали матрицу расстояния между значениями концентраций цитокинов

пациентов в евклидовом пространстве (функция `vegdist` пакета `vegan`), а затем применяли `adonis2` с 9999 перестановками и расчетом маргинальных эффектов всех переменных. В модель были включены возраст, ИМТ, пол, группировка по клиническому диагнозу и площади ВЖТ. Для поиска попарных различий между группами пациентов использовали функцию `pairwise.adonis`. Для визуализации матрицы расстояния применяли многомерное неметрическое шкалирование (функция `monoMDS` пакета `vegan`). Для идентификации соотношений между состоянием пациентов и концентрацией отдельных цитокинов использовали линейную регрессионную модель (функция `lm` пакета `base`). В модель в качестве ковариат включали ИМТ и показатель площади ВЖТ. При сравнении концентрации цитокинов в 3-х и более группах для оценки межгрупповых различий последовательно применяли дисперсионный анализ II типа (функция `Anova` пакета `car`) и линейную регрессию с оценкой маргинальных средних (функция `emmeans` пакета `emmeans`). В случае множественных сравнений для р-значений использовали поправку FDR.

Обобщенные данные о количестве выполненных процедур представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Методы и количество выполненных процедур на первом этапе

| Методы исследования | Дети от 7 до 11 лет (n = 506) |
|---|-------------------------------|
| Сбор медицинского анамнеза и жалоб | 506 |
| Анкетирование | 198 |
| Физикальное обследование | 506 |
| Измерение антропометрических показателей и расчет SDS ИМТ | 2024 |
| Биоимпедансометрия | 2024 |
| Методы исследования | Дети от 12 до 17 лет (n = 78) |
| Анкетирование | 78 |

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ЭТАПА

3.1 Характеристика участников основной выборки

Для получения данных о распространенности ожирения среди обучающихся младшего школьного возраста в рамках многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)» сформирована выборка детей в возрасте от 7 до 11 лет. Данный эпидемиологический этап выполнен в формате одномоментного исследования в основной выборке, для формирования которой методом рандомизации составлен список из 4 школ для рекрутизации учеников, с учетом предполагаемого уровня комплайенса 80 %. В результате включено 506 человек в возрасте с 7 лет до 11 лет для анализа анамнестических, антропометрических данных, а также результатов биоимпедансного анализа.

Возраст детей в основной выборке составил 9,8 лет (8,8; 10,4). Возраст мальчиков составил – 9,6 лет (8,9; 10,6), девочек – 9,8 лет (8,9; 10,5). В таблице 2 представлено распределение детей основной выборки по полу.

Таблица 2 – Распределение участников эпидемиологического этапа по полу

| Группы | Общая выборка | | Мальчики | | Девочки | |
|---------------------|---------------|-------|----------|--------|---------|--------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Дети от 7 до 11 лет | 506 | 100 % | 284 | 56,1 % | 222 | 43,9 % |

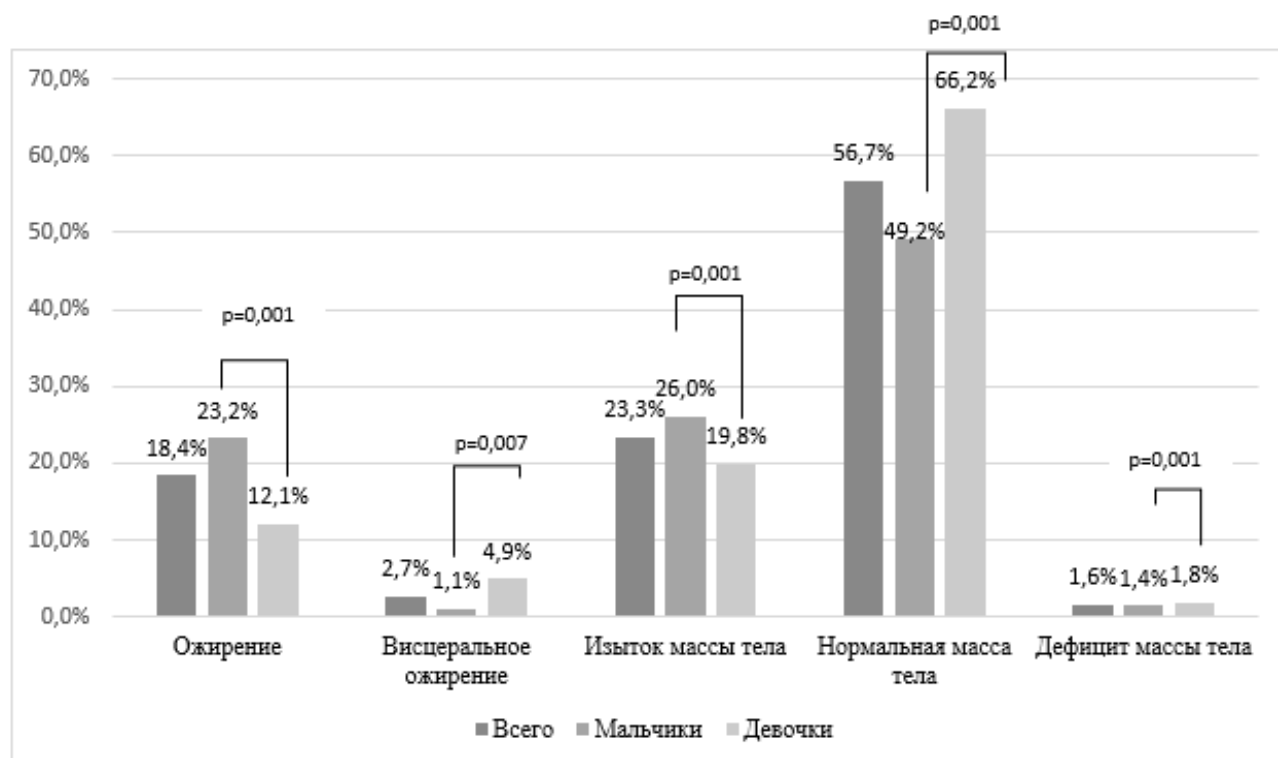
В таблице 3 показано распределение участников исследования в школах г. Томска. Списки школ подготовлены на основании данных, представленных департаментом образования Томской области и разделены по территориальному признаку. Данные списки были направлены в координационный центр ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, где проведена процедура рандомизации.

Таблица 3 – Распределение участников эпидемиологического этапа в школах г. Томска

| Школы | Общая выборка | | Мальчики | | Девочки | |
|------------------|---------------|------|----------|------|---------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| МАОУ СОШ 28 | 148 | 29 % | 86 | 58 % | 62 | 42 % |
| МАОУ СОШ 3 | 91 | 17 % | 54 | 59 % | 37 | 41 % |
| МАОУ гимназия 55 | 117 | 23 % | 56 | 48 % | 61 | 52 % |
| МАОУ гимназия 56 | 150 | 30 % | 88 | 59 % | 62 | 41 % |

3.1.2 Антропометрические характеристики и анализ состава тела школьников

Распространенность ожирения среди школьников в возрасте 7–11 лет составила 18,4 % ($n = 93$), причем среди мальчиков – 23,2 %, ($n = 66$), девочек – 12,1 % ($n = 27$), в соответствии с рисунком 2. При этом все пациенты, страдающие ожирением, имели избыток ВЖТ по данным биоимпедансометрии.

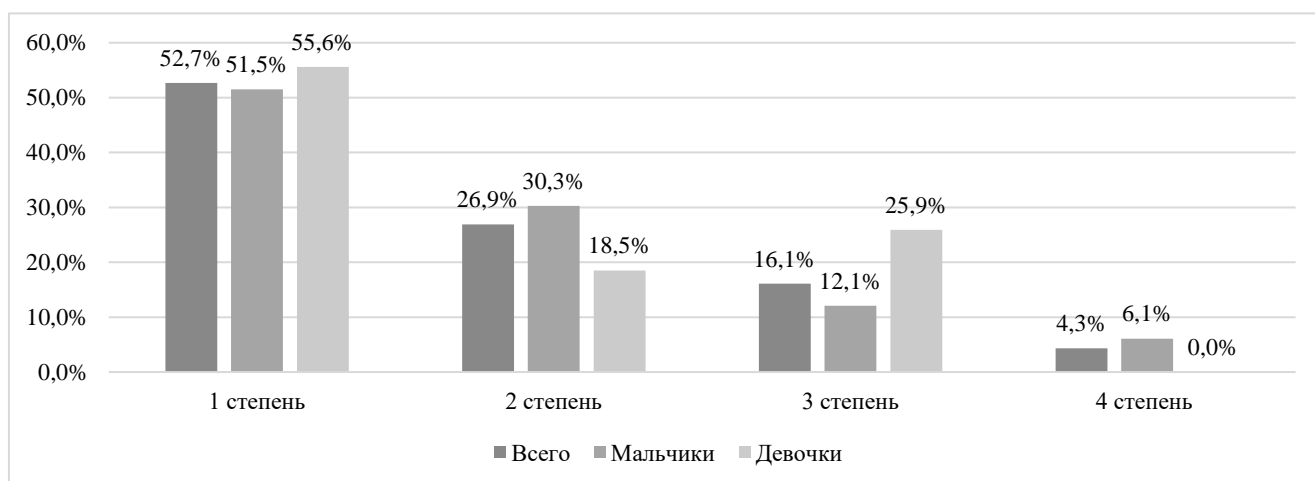


Различия достоверны при $p < 0,05$ между группами (критерий χ^2).

Рисунок 2 – Распределение школьников с различным SDS ИМТ

Избыток ВЖТ при нормальном SDS ИМТ зарегистрирован у 2,7 % школьников ($n = 14$), причем среди мальчиков – 1,1 % ($n = 3$), девочек – 4,9 % ($n = 11$). Нормальная МТ установлена у 56,7 % обследованных ($n = 287$): у 49,2 % мальчиков ($n = 140$), у 66,2 % девочек ($n = 147$). Дефицит МТ выявлен у 1,6 % школьников ($n = 8$): мальчиков из них было 1,4 % ($n = 4$), девочек – 1,8 % ($n = 4$), в соответствии с рисунком 2.

В соответствии с рисунком 3 продемонстрировано распределение участников исследования с различной степенью ожирения. По результатам статистического анализа 52,7 % детей имели 1 степень ожирения ($n = 49$), 26,9 % – 2 степень ($n = 25$), 16,1 % – 3 степень ($n = 15$), 4,3 % – 4 степень ($n = 4$).



Различия достоверны при $p < 0,05$ между группами (критерий χ^2).

Рисунок 3 – Распределение школьников с различной степенью ожирения

С целью сравнения показателей композиционного состава тела детей 7–11 лет разделили на 2 группы. Группа с ожирением и избыточной МТ включала 211 человек, группа сравнения – 287 здоровых школьников. Восемь школьников имели дефицит МТ и не были включены в данный анализ.

По результатам исследования, дети с нормальной МТ отличались от школьников с ожирением/избыточной МТ по следующим показателям: жировая МТ, процент жировой МТ, площадь ВЖТ, полный фазовый угол тела. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Основные характеристики параметров композиционного состава тела в группах детей, страдающих ожирением/избыточной МТ и нормальной МТ

| Параметры | Дети, страдающие ожирением и избыточной МТ, (n = 211) | Дети с нормальной МТ, (n = 287) | p |
|--|---|---------------------------------|-------|
| Жировая МТ, кг | 14,1 (10,5; 18,0) | 5,9 (4,6; 7,6) | 0,001 |
| Процент жировой МТ, % | 32,8 (28,6; 37,7) | 19,6 (16,8; 23,2) | 0,001 |
| Площадь ВЖТ, см ² | 62,0 (40,2; 92,3) | 25,0 (18,9; 31,6) | 0,001 |
| Полный фазовый угол тела | 10,0 (10,0; 13,0) | 11,0 (10,0; 13,0) | 0,004 |
| Примечание – Данные представлены в виде «Mediana (Q25; Q75)»; различия достоверны при p < 0,05 между группами (U-критерий Манна-Уитни) | | | |

Основные показатели композиционного состава тела сравнили у детей с разной степенью ожирения, таблица 5. Школьники, страдающие 4 степенью ожирения, имели наибольшую жировую МТ, высокий процент жировой МТ и большую площадь ВЖТ по сравнению с детьми других групп. Полный фазовый угол был сопоставим у школьников с различной степенью ожирения.

Таблица 5 – Основные характеристики параметров композиционного состава тела в группах детей с разной степенью ожирения

| Параметры | Дети, страдающие ожирением | | | | p |
|--|----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| | 1 степени (n = 49) | 2 степени (n = 25) | 3 степени (n = 15) | 4 степени (n = 4) | |
| Жировая МТ, кг | 15,2 (14,1; 17,8) | 20,1 (16,9; 25,3) | 24,7 (18,7; 35,1) | 38,1 (31,1; 40,4) | 0,001 |
| Процент жировой МТ, % | 34,5 (32,4; 40,2) | 38,1 (36,0; 43,0) | 48,9 (39,7; 50,2) | 51,3 (47,9; 52,5) | 0,001 |
| Площадь ВЖТ, см ² | 72,2 (57,1; 96,6) | 102,4 (80,6; 143,1) | 150,5 (107,8; 198,6) | 192,9 (165,1; 198,2) | 0,001 |
| Полный фазовый угол тела | 10,0 (10,0; 12,0) | 10,0 (10,0; 11,0) | 10 (10,0; 15,0) | 10,0 (10,0; 12,0) | > 0,050 |
| Примечание – Данные представлены в виде «Mediana (Q25; Q75)»; различия достоверны при p < 0,05 между группами (U-критерий Манна-Уитни) | | | | | |

3.2 Характеристика участников дополнительной выборки

Для сравнения особенностей питания и симптомов БА у детей, страдающих ожирением, в разных возрастных группах сделана дополнительная выборка школьников старше 12 лет в рамках первого этапа эпидемиологического исследования СибГМУ. В процессе работы собран медицинский анамнез и жалобы, проведено физикальное обследование. В результате, отобрано 78 детей в возрасте от 12 до 17 лет с диагнозом «ожирение». Все дети обучались в школах г. Томска: МАОУ СОШ № 3, МАОУ СОШ № 28, МАОУ гимназии №56.

3.3 Анализ акушерского анамнеза, фактического питания, астмоподобных симптомов у детей в основной и дополнительной выборках

Оценку акушерского анамнеза, фактического питания и астмоподобных симптомов проводили у 198 участников основной выборки и у 78 школьников дополнительной выборки.

Для анкетирования использовался индивидуальный опросник, разработанный в рамках многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)» (приложение А). В блоке «фактическое питание» родители и дети отвечали на вопросы о режиме питания ребенка и его пищевых привычках. Данные вопросы разработаны М.М. Безруких, Т.А. Филипповой, А.Г. Макеевой ФГБНУ «Институт возрастной физиологии» РАО [179]. Для формирования блока «астмоподобные симптомы» заимствованы вопросы из опросника ISAAC.

Анализ ответов родителей блока об акушерском анамнезе не продемонстрировал значимых данных. В связи с чем результаты частотного анализа представлены в приложении Б.

Оценка фактического питания.

Оценка фактического питания показала несоответствие кратности приема пищи у детей младшего школьного возраста с рекомендуемыми нормами. У большинства школьников 7–11 лет присутствовало 3 основных приема пищи, в то время как второй завтрак и полдник были в рационе лишь у 36 % и 44 % школьников. При этом анализ анкет респондентов выявил, что регулярный прием пищи больше характерен для школьников 7–11 лет с нормальной МТ – 47,1 % по сравнению с их ровесниками, имеющими диагноз «ожирение» – 8,7 % ($p = 0,002$).

Согласно результатам сравнительной характеристики фактического питания, между мальчиками и девочками младшего школьного возраста, установлено, что мальчики достоверно чаще пили молоко, чем девочки (51,8 % и 21,3 % соответственно, $p = 0,022$).

По результатам анализа, ряд полезных продуктов присутствовал в рационе детей младшего школьного возраста достоверно чаще, чем у детей более старшего возраста (12–17 лет): крупы (24,4 % и 6,4 % соответственно, $p = 0,005$), кисломолочные продукты (36,6 % и 6,4 % соответственно, $p = 0,001$), свежие фрукты (73,2 % и 16,7 % соответственно, $p = 0,001$), таблица 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика питания детей разных возрастных групп, n (%)

| Перечень вопросов | | Дети 7–11 лет (n = 41) | Дети 12–17 лет (n = 78) | p |
|-------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------|
| Каши | «каждый день или почти каждый день» | 10 (24,4) | 5 (6,4) | 0,005 |
| | «несколько раз в неделю» | 18 (43,9) | 53 (67,9) | 0,012 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 10 (24,4) | 19 (24,4) | 0,826 |
| | «не ест» | 3 (7,3) | 1 (1,3) | 0,083 |
| Супы | «каждый день или почти каждый день» | 16 (39,0) | 5 (6,4) | 0,001 |
| | «несколько раз в неделю» | 20 (48,8) | 52 (66,7) | 0,058 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 3 (7,3) | 19 (24,4) | 0,023 |
| | «не ест» | 2 (4,9) | 2 (2,6) | 0,506 |

Продолжение таблицы 6

| Перечень вопросов | | Дети 7–11 лет (n = 41) | Дети 12–17 лет (n = 78) | p |
|---------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|-------|
| Кисломолочные продукты | «каждый день или почти каждый день» | 15 (36,6) | 5 (6,4) | 0,001 |
| | «несколько раз в неделю» | 14 (34,1) | 33 (42,3) | 0,387 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 7 (17,1) | 34 (43,6) | 0,004 |
| | «не ест» | 5 (12,2) | 6 (7,7) | 0,421 |
| Творог/ блюда из творога | «каждый день или почти каждый день» | 8 (19,5) | 6 (7,7) | 0,058 |
| | «несколько раз в неделю» | 16 (39,0) | 21 (26,9) | 0,176 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 10 (24,4) | 49 (62,8) | 0,001 |
| | «не ест» | 7 (17,1) | 2 (2,6) | 0,005 |
| Свежие фрукты | «каждый день или почти каждый день» | 30 (73,2) | 13 (16,7) | 0,001 |
| | «несколько раз в неделю» | 9 (22,0) | 39 (50,0) | 0,004 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 2 (4,8) | 25 (32,1) | 0,001 |
| | «не ест» | 0 (0,0) | 1 (1,3) | – |
| Свежие овощи и салаты из них | «каждый день или почти каждый день» | 10 (24,4) | 10 (12,8) | 0,109 |
| | «несколько раз в неделю» | 17 (41,5) | 44 (56,4) | 0,122 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 10 (24,4) | 22 (28,2) | 0,656 |
| | «не ест» | 4 (9,8) | 2 (2,6) | 0,089 |
| Мясные блюда | «каждый день или почти каждый день» | 21 (51,2) | 24 (30,8) | 0,029 |
| | «несколько раз в неделю» | 17 (41,5) | 38 (48,7) | 0,451 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 3 (7,3) | 13 (16,7) | 0,156 |
| | «не ест» | 0 (0,0) | 3 (3,8) | – |
| Рыбные блюда | «каждый день или почти каждый день» | 0 (0,0) | 3 (3,8) | – |
| | «несколько раз в неделю» | 9 (22,0) | 23 (29,5) | 0,379 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 21 (51,2) | 44 (56,4) | 0,589 |
| | «не ест» | 11 (26,8) | 8 (10,3) | 0,020 |

Продолжение таблицы 6

| Перечень вопросов | | Дети 7–11 лет (n = 41) | Дети 12–17 лет (n = 78) | p |
|--|--|------------------------------|-------------------------------|-------|
| Яйца и блюда из яиц | «каждый день или почти каждый день» | 6 (14,6) | 5 (6,4) | 0,142 |
| | «несколько раз в неделю» | 22 (53,7) | 32 (41,0) | 0,189 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 10 (24,4) | 38 (48,7) | 0,011 |
| | «не ест» | 3 (7,3) | 3 (3,8) | 0,411 |
| Примечание – Различия достоверны при $p < 0,05$ (критерий χ^2) | | | | |

Согласно проведенному анкетированию, дети 12–17 лет достоверно чаще употребляли фастфуд (15,4 % и 2,4 % соответственно, $p = 0,032$), кондитерские изделия (29,5 % и 7,3 % соответственно, $p = 0,006$) и сладкие газированные напитки (34,6 % и 4,9 % соответственно, $p = 0,001$). При этом в рационе школьников начальных классов чаще присутствовали хлебобулочные изделия (78,0 % и 53,8 % соответственно, $p = 0,010$) и продукты из ультрапереработанного мяса (36,6 % и 19,2 % соответственно, $p = 0,039$), чем у детей 12-17 лет, таблица 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика питания детей разных возрастных групп, n (%)

| Перечень вопросов | | Дети 7–11 лет (n = 41) | Дети 12–17 лет (n = 78) | p |
|--------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|-------|
| Хлебобулочные изделия | «каждый день или почти каждый день» | 32 (78,0) | 42 (53,8) | 0,010 |
| | «несколько раз в неделю» | 8 (19,5) | 26 (33,3) | 0,113 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 0 (0,0) | 9 (11,5) | – |
| | «не ест» | 1 (2,4) | 1 (1,3) | 0,641 |
| Колбаса/сосиски | «каждый день или почти каждый день» | 15 (36,6) | 15 (19,2) | 0,039 |
| | «несколько раз в неделю» | 14 (34,1) | 37 (47,4) | 0,164 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 10 (24,4) | 17 (21,8) | 0,749 |
| | «не ест» | 2 (4,9) | 9 (11,5) | 0,234 |

Продолжение таблицы 7

| Перечень вопросов | | Дети 7–11 лет (n = 41) | Дети 12–17 лет (n = 78) | p |
|--|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------|
| Чипсы | «каждый день или почти каждый день» | 3 (7,3) | 13 (16,7) | 0,156 |
| | «несколько раз в неделю» | 6 (14,6) | 32 (41,0) | 0,004 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 22 (53,7) | 23 (29,5) | 0,010 |
| | «не ест» | 10 (24,4) | 10 (12,8) | 0,109 |
| Сухарики в пакетиках | «каждый день или почти каждый день» | 0 (0,0) | 17 (21,8) | – |
| | «несколько раз в неделю» | 4 (9,8) | 24 (30,8) | 0,011 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 23 (56,1) | 24 (30,8) | 0,008 |
| | «не ест» | 14 (34,1) | 13 (16,7) | 0,031 |
| Чизбургеры, бутерброды, фастфуд | «каждый день или почти каждый день» | 1 (2,4) | 12 (15,4) | 0,032 |
| | «несколько раз в неделю» | 6 (14,6) | 31 (39,8) | 0,005 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 18 (43,9) | 22 (28,2) | 0,085 |
| | «не ест» | 16 (39,0) | 13 (16,7) | 0,007 |
| Леденцы | «каждый день или почти каждый день» | 4 (9,8) | 27 (34,6) | 0,004 |
| | «несколько раз в неделю» | 9 (22,0) | 15 (19,2) | 0,726 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 23 (56,1) | 21 (26,9) | 0,002 |
| | «не ест» | 5 (12,2) | 15 (19,2) | 0,330 |
| Шоколад, конфеты | «каждый день или почти каждый день» | 13 (31,7) | 27 (34,6) | 0,750 |
| | «несколько раз в неделю» | 19 (46,3) | 22 (28,2) | 0,048 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 8 (19,5) | 14 (17,9) | 0,835 |
| | «не ест» | 1 (2,4) | 15 (19,2) | 0,011 |
| Пирожные, торты, кондитерские изделия | «каждый день или почти каждый день» | 3 (7,3) | 23 (29,5) | 0,006 |
| | «несколько раз в неделю» | 17 (41,5) | 31 (39,7) | 0,856 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 18 (43,9) | 15 (19,2) | 0,118 |
| | «не ест» | 3 (7,3) | 9 (11,5) | 0,468 |

Продолжение таблицы 7

| Перечень вопросов | | Дети 7–11 лет (n = 41) | Дети 12–17 лет (n = 78) | p |
|--|--|------------------------------|-------------------------------|-------|
| Сладкая газированная вода | «каждый день или почти каждый день» | 2 (4,9) | 27 (34,6) | 0,001 |
| | «несколько раз в неделю» | 5 (12,2) | 36 (46,2) | 0,001 |
| | «реже 1 раза в неделю» | 27 (65,9) | 12 (15,4) | 0,001 |
| | «не ест» | 7 (17,1) | 3 (3,8) | 0,014 |
| Примечание – различия достоверны при $p < 0,05$ (критерий χ^2) | | | | |

По результатам опроса детей, школьники 12–17 лет регулярно добавляли в чай либо кофе от 1 до 5 кусков сахара в отличие от учеников начальной школы (82,1 % и 69,7 % соответственно, $p = 0,003$).

Таким образом, питание детей в разных возрастных группах характеризовалось недостаточным потреблением фруктов, кисломолочных продуктов, круп и избыточным употреблением различных кондитерских изделий (конфеты, шоколад, торты), сладких газированных напитков, фастфуда, при этом чаще данные нарушения встречались среди школьников старшего возраста.

Распределение числа детей, имевших астмоподобные симптомы в основной и дополнительной выборках.

Блок «астмоподобные симптомы» сформирован из 4 вопросов, заимствованных из опросника ISAAC (приложение А):

- У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом?»
- Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз «бронхиальная астма?»
- Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев?
- За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна? (исключая кашель, связанный с ОРЗ).

Пациентом с симптомами БА считали участника, родители которого ответили положительно на вопросы:

- У вашего ребенка были эпизоды одышки или свистящего дыхания в прошлом?»
- Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев?
- За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна? (исключая кашель, связанный с ОРЗ).

Пациентом, имеющим врачебно-верифицированный диагноз БА считали участника, родители которого ответили положительно на вопрос:

- Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз «бронхиальная астма?

По результатам анкетирования основной выборки установлено, что 6,6 % школьников 7–11 лет основной выборки дали положительный ответ на вопрос об эпизодах одышки или свистящего дыхания в прошлом, 6,6 % - на ночной кашель, не связанный с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) за последние 12 месяцев, 6,1 % – на одышку/свистящее дыхание при физической нагрузке за последние 12 месяцев. Наряду с этим выявлены 4 ребенка, страдающие БА и ожирением и 1 ребенок – БА с избыточной МТ, таблица 8.

Таблица 8 – Положительные ответы на вопросы из опросника ISAAC детей 7–11 лет, n (%)

| Вопрос | Дети 7–11 лет, n = 198 |
|---|---------------------------|
| У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом | 13 (6,6) |
| Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз бронхиальная астма? | 5 (2,5) |
| Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев? | 12 (6,1) |
| За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна? (исключая кашель, связанный с ОРЗ) | 13 (6,6) |
| Примечание – различия достоверны при $p < 0,05$ (критерий χ^2) | |

Число детей от 7 до 11 лет, имевших положительные ответы в отношении астмоподобных симптомов, было больше среди школьников с ожирением, чем без него. Это касалось вопросов о наличии свистящего дыхания/одышки после физической нагрузки за последние 12 месяцев (16,6 % и 2,0 %, $p = 0,009$) и о ночном кашле, не связанного с ОРЗ за последние 12 месяцев (14,2 % и 1,0 %, $p = 0,007$), таблица 9.

Таблица 9 – Положительные ответы на вопросы из опросника ISAAC детей 7–11 лет в зависимости от SDS ИМТ, n (%)

| Вопрос | Дети, страдающие ожирением, n = 42 | Дети с нормальной МТ, n = 102 | p |
|---|------------------------------------|-------------------------------|-------|
| У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом | 4 (9,5) | 4 (3,9) | 0,391 |
| Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз бронхиальная астма? | 4 (9,5) | 0 | – |
| Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев? | 7 (16,6) | 2 (2,0) | 0,009 |
| За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна? (исключая кашель, связанный с ОРЗ) | 6 (14,2) | 1 (1,0) | 0,007 |

Фактор избытка ВЖТ не оказывал влияния на различия в количестве детей 7–11 лет с позитивными ответами в отношении астмоподобных симптомов.

Также проведен анализ астмоподобных симптомов у детей 12–17 лет из дополнительной выборки. 23,1 % школьников дали положительный ответ на вопрос об эпизодах одышки или свистящем дыхании в прошлом, 12,8 % – на вопрос о ночном кашле, не связанном с ОРЗ за последние 12 месяцев. Наряду с этим выявлены 2 ребенка, страдающие БА и ожирением.

Для оценки влияния ожирения на увеличение риска развития астмоподобных симптомов по мере взросления детей проведен сравнительный анализ основной и

дополнительной выборки. Статистически значимых различий в количестве детей с ожирением, имевших положительные ответы в отношении астмоподобных симптомов, между младшими школьниками (основная выборка) и школьниками 12–17 лет (дополнительная выборка) не установлено, таблица 10.

Таблица 10 – Положительные ответы на вопросы из опросника ISAAC детей различных возрастных групп, страдающих ожирением, n, %

| Вопрос | Дети 7–11 лет, n=42 | Дети 12–17 лет, n=78 | p |
|---|---------------------------|----------------------------|-------|
| У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом | 4 (9,5) | 18 (23,1) | 0,672 |
| Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз бронхиальная астма? | 4 (9,5) | 2 (2,56) | 0,095 |
| Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев? | 7 (16,7) | 6 (7,7) | 0,131 |
| За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна? (исключая кашель, связанный с ОРЗ) | 6 (14,3) | 10 (12,8) | 0,821 |
| Примечание – Различия достоверны при $p < 0,05$ (критерий χ^2) | | | |

Резюме.

1. Распространенность ожирения у детей младшего школьного возраста составила 18,4 %, избытка ВЖТ – 2,7 %, избыточной МТ – 23,3 %, дефицит МТ – 1,6 %.

2. В структуре ожирения у детей младшего школьного возраста 1 степень диагностирована у 52,7 % обследованных, 2 степень – 26,8 %, 3 степень – 16,1 %, 4 степень – 4,3 %.

3. Дети младшего школьного возраста, страдающие ожирением, чаще питались нерегулярно по сравнению со здоровыми сверстниками (8,7 % и 47,1 %; $p = 0,002$).

4. Дети 7–11 лет чаще употребляли полезные продукты питания, а именно: крупы ($p = 0,005$), кисломолочные продукты ($p = 0,001$) и свежие фрукты ($p = 0,001$), чем школьники 12–17 лет.

5. Дети 7–11 лет реже употребляли фастфуд ($p = 0,003$), кондитерские изделия ($p = 0,006$) и сладкие газированные напитки ($p = 0,001$), чем школьники 12–17 лет.

6. Число детей 7–11 лет основной выборки с избытком ВЖТ и нормальной массой тела, давших положительные ответы в отношении астмоподобных симптомов, оказалось сопоставимым со здоровыми сверстниками.

7. Больше число детей младшего школьного возраста, страдающих ожирением, отмечали наличие астмоподобных симптомов ($p = 0,001$), чем школьники с нормальной МТ.

8. Дети разного возраста (7–11 и 12–17 лет) имели сопоставимое число положительных ответов в отношении астмоподобных симптомов.

4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЭТАПА

4.1 Характеристика участников исследования

Клинико-диагностический этап исследования проведен на базе Детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томск и ОГАУЗ «Областная детская больница». В соответствии с целью и задачами исследования на данном этапе сформированы 5 клинических групп от 7 до 11 лет. Добровольцы контрольной группы, а также школьники с избытком ВЖТ и ожирением рекрутированы из основной выборки пациентов первого этапа, а дети, страдающие БА и БА в сочетании с ожирением, набраны из клинических баз детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «Областная детская больница». Рекрутированные пациенты, страдающие БА и БА в сочетании с ожирением, были включены в группы «бронхиальная астма и ожирение» и «бронхиальная астма», им были проведены все клинические и параклинические методы исследования, предусмотренные протоколом.

В таблице 11 представлено распределение участников клинико-диагностического этапа по полу и возрасту. Количество детей, включенных в клинико-диагностический этап исследования, составило 62 человека, причем доля мальчиков – 61,3 % (n = 38), девочек – 38,7 % (n = 24). Количество проведенных исследований – 310. Клинико-диагностический этап выполнен в формате «случай-контроль».

Таблица 11 – Характеристика участников клинико-диагностического этапа по полу и возрасту

| Клинические группы | Включены в исследование | Мальчики | Девочки | Средний возраст* |
|---------------------------------|-------------------------|----------|---------|------------------|
| «Бронхиальная астма» | 15 | 11 | 4 | 9 (8; 10) |
| «Ожирение» | 17 | 10 | 7 | 9 (9; 10) |
| «Избыток ВЖТ» | 7 | 2 | 5 | 10 (9; 10) |
| «Бронхиальная астма и ожирение» | 11 | 7 | 4 | 11 (9; 11) |

Продолжение таблицы 11

| Клинические группы | Включены в исследование | Мальчики | Девочки | Средний возраст* |
|---|-------------------------|----------|---------|------------------|
| «Контрольная группа» | 12 | 8 | 4 | 9 (9; 10) |
| Всего | 62 | 38 | 24 | 9 (9; 10) |
| * Данные представлены в виде Me (Q1–Q3) | | | | |

Антропометрические характеристики и анализ состава тела с определением площади ВЖТ участников клинических групп отражены в таблице 12. Для измерения ВЖТ использовались параметры площади как один из наиболее точных показателей. Для идентификации пациентов с избытком ВЖТ использовали пороговые значения площади: для девочек до 10 лет – 35,9 см², с 10 лет – 67,5 см², для мальчиков до 10 лет – 37,3 см², с 10 лет – 45,9 см² [8].

Таблица 12 – Антропометрические характеристики и результаты биоимпедансного анализа состава тела у детей в клинических группах

| Клинические группы | Рост, см ^{2**} | ИМТ, кг/м ^{2**} | SDS ИМТ* | ВЖТ, см ^{2**} |
|---|-------------------------|--------------------------|-------------------|------------------------|
| «Бронхиальная астма» | 139,1 ± 6,3 | 15,4 ± 1,03 | –0,3 (–0,9; 0,04) | 24 ± 7,6 |
| «Ожирение» | 142,3 ± 6,3 | 24,3 ± 4,11 | 2,7 (2,3; 3,1) | 99,1 ± 48,3 |
| «Избыток ВЖТ» | 144,5 ± 4,5 | 17,2 ± 1,13 | 0,5 (0,2; 0,8) | 46,9 ± 5,7 |
| «Бронхиальная астма и ожирение» | 146,4 ± 13,3 | 27,1 ± 4,96 | 2,8 (2,5; 3,0) | 125,9 ± 40,5 |
| «Контрольная группа» | 138,0 ± 5,9 | 16,4 ± 0,6 | 0,25 (–0,45; 0,6) | 24,7 ± 9,2 |
| * Данные представлены в виде Me (Q1–Q3) | | | | |
| ** Данные представлены в виде M ± SD | | | | |

4.2 Сравнительная клиническая характеристика групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение»

В соответствии с поставленными задачами исследования проведена сравнительная клиническая характеристика пациентов, страдающих БА.

Диагноз БА, степень тяжести и уровень контроля определяли на основании диагностических критериев клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по БА и международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) [23; 25].

Пациенты групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение» имели отягощенный семейный анамнез ($p = 0,150$), сопутствующие заболевания в виде атопического дерматита ($p = 0,098$) или аллергического ринита ($p = 1,000$). Уровни эозинофилов в крови ($p = 0,150$) и общего IgE ($p = 0,250$) были сопоставимы в обеих группах. При этом пациенты группы «бронхиальная астма» имели более высокие показатели специфического IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* ($p = 0,037$), чем дети группы «бронхиальная астма и ожирение».

Установлено, что пациенты группы «бронхиальная астма» демонстрировали более низкие показатели ПСВ, чем пациенты группы «бронхиальная астма и ожирение» ($p = 0,020$). Также они же предъявляли жалобы на «ночной кашель, не связанный с ОРЗ за последние 12 месяцев» чаще, чем дети из группы «бронхиальная астма и ожирение». Подробная клиническая характеристика групп представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная клиническая характеристика групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение»

| Показатель | Группа «Бронхиальная астма», n = 15 | Группа «Бронхиальная астма и ожирение», n = 11 | p |
|--|-------------------------------------|--|-------|
| Отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям | 14 (93,3 %) | 8 (72,7 %) | 0,150 |
| Атопический дерматит | 9 (60,0 %) | 3 (27,3 %) | 0,098 |
| Аллергический ринит | 100 % | 8 (72,7 %) | 1,000 |
| Количество эозинофилов в крови, $10^9/л$ | $0,54 \pm 0,31^{**}$ | $0,74 \pm 0,36^{**}$ | 0,150 |
| Общий IgE, МЕ/мл | 368,9 (312; 500)* | 249 (80; 475)* | 0,250 |

Продолжение таблицы 13

| Показатель | | Группа «Бронхиальная астма», n = 15 | Группа «Бронхиальная астма и ожирение», n = 11 | p |
|-----------------------------|---|---|---|--------------------|
| Специфический IgE, МЕ/мл | эпителий кошки | 4,3 (1,5; 7,3)* | 0,5 (0,1; 11,4)* | 0,397 |
| | эпителий собаки | 1,1 (0,2; 1,5)* | 0,1 (0,1; 1,6)* | 0,329 |
| | dermatopha goides pteronyssin us | 1,0 (0,8; 1,6)* | 0,2 (0,1; 0,6)* | 0,037 ¹ |
| | dermatopha goides farinae | 0,01 (0,01; 0,1)* | 0,1 (0,01; 0,6)* | 0,554 |
| | перо домашней птицы | 0,5 | 0 | — |
| | микст сорных трав | 0,7 (0,1; 0,7)* | 0,1 (0,06; 0,4)* | 0,078 |
| | микст луговых трав | 0,04 (0,01; 0,1)* | 0,03 (0,02; 0,1)* | 0,360 |
| | пыльца береза | 0,6 (0,4; 1,6)* | 38,5 (0,1; 56,8) * | 0,569 |
| | яблоко | 0 | 2,9 (1,4; 3,1)* | — |
| | молоко коровье | 2,5 (0,9; 5,9)* | 25,2 | — |
| говядина | 0 | 7,6 | — | |
| IL-4, пг/л | | 76,1 (2,6; 428,7)* | 4,6 (2,6; 261,5)* | 0,258 |
| ОФВ1, % | | 105 (92,7; 110,4)* | 101 (95,2; 117,4) * | 0,716 |
| ПСВ, л/мин | | 209 (37,3)** | 266,3 (81,5)** | 0,020 ¹ |
| Степень тяжести БА | легкая | 11 (73,3 %) | 10 (90,9 %) | 0,210 |
| | средняя | 4 (26,6 %) | 1 (9,1 %) | |

Продолжение таблицы 13

| Показатель | | Группа «Бронхиальная астма», n = 15 | Группа «Бронхиальная астма и ожирение», n = 11 | p |
|---|--|---|---|--------------------|
| Уровень контроля БА | контролируемая | 1 (6,6 %) | 3 (27,2 %) | 0,150 |
| | частично контролируемая | 14 (93,3 %) | 8 (72,7 %) | |
| Терапия БА | антагонист ангилейко триеновых рецептеров | 6 (40 %) | 6 (54,5 %) | 0,570 |
| | Низкие дозы ИГКС | 8 (53,3 %) | 5 (45,4 %) | |
| | средние дозы ИГКС/ДД БА | 1 (6,6 %) | 0 (0 %) | |
| Одышка/свистящее дыхание за последние 12 мес | да | 15 (100 %) | 11 (100 %) | 1,000 |
| Потребность КДБА за 12 месяцев | да | 4 (26,6 %) | 4 (36,3 %) | 0,590 |
| | нет | 11 (73,3 %) | 7 (63,6 %) | |
| Одышка/свистящее дыхание после физической нагрузки за 12 мес | да | 12 (80,0 %) | 11 (100 %) | 0,110 |
| | нет | 3 (20,0 %) | 0 (0 %) | |
| Ночной кашель, не связанный с ОРЗ за 12 мес | да | 10 (66,6 %) | 3 (27,2 %) | 0,040 ² |
| | нет | 5 (33,3 %) | 8 (72,7 %) | |
| <p>* Данные представлены в виде Me (Q1–Q3)</p> <p>** Данные представлены в виде M ± SD</p> <p>¹ Различия достоверны при p < 0,05 (U-критерий Манна-Уитни) между группами</p> <p>² Различия достоверны при p < 0,05 (критерий χ^2)</p> | | | | |

Структура сенсibilизации к аллергенам у пациентов группы «бронхиальная астма и ожирение» достоверно не отличалась от группы «бронхиальная астма». Данные представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 – Структура сенсibilизации пациентов групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение»

Для идентификации аллергического и неаллергического фенотипов БА проанализированы показатели пациентов клинических групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение». В анализ включили отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, уровни общего и специфического IgE выше референсных значений, эозинофилию в крови у детей (более $0,7 \times 10^9/\text{л}$). У всех пациентов группы «бронхиальная астма» подтвержден аллергический фенотип БА.

Среди пациентов группы «бронхиальная астма и ожирение» подавляющее большинство (72,8 %) детей также имели аллергический фенотип БА, таблица 14. При сравнении показателей пациентов с разными фенотипами данной группы зарегистрированы достоверно более низкие уровни общего IgE ($p = 0,018$), а также

тенденция к более низкому количеству эозинофилов в крови, у детей с неаллергической БА.

Таблица 14 – Сравнительная клиническая характеристика пациентов группы «Бронхиальная астма и ожирение» с аллергическим и неаллергическим фенотипами

| Показатель | | Дети, страдающие аллергической БА, n = 8 | Дети, страдающие неаллергической БА, n = 3 | p |
|--|--------------------------------|--|--|--------------------|
| Отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям | | 8 (100 %) | 2 (66,7 %) | 0,090 |
| Количество эозинофилов в крови, 10 ⁹ /л | | 0,8 (0,4)** | 0,5 (0,1)** | 0,249 |
| Общий IgE, МЕ/мл | | 285,0 (197,3; 487,5)* | 18,3 (7,0; 80,0)* | 0,018 ¹ |
| Специфический IgE, МЕ/мл | эпителий кошки | 11,4 (0,5; 11,4)* | 0,15 (0,1; 0,2) | 0,332 |
| | эпителий собаки | 1,4 (0,1; 1,6)* | 0,04 (0,03; 0,1) | 0,121 |
| | dermatophagoides pteronyssinus | 0,6 (0,1; 2,1)* | 0,1 (0,1; 0,2) | 0,367 |
| | dermatophagoides farinae | 0,3 (0,01; 0,7)* | 0,1(0,1; 0,13) | 0,819 |
| | микст сорных трав | 0,2 (0,1; 0,6)* | 0,1 (0,04; 0,1) | 0,073 |
| | микст луговых трав | 0,02 (0,02; 0,12)* | 0,03 (0,02; 0,1) | 0,881 |
| | береза | 56,8 (47,6; 73,2)* | 0,1 (0,04; 0,1) | 0,052 |
| | яблоко | 2,8 (1,4; 3,1)* | – | – |
| | молоко коровье | 25,2 | – | – |
| | говядина | 7,6 | – | – |
| IL-4, пг/мл | | 4,67 (3,6; 431,9)* | 2,61 (2,61; 2,61)* | 0,080 |
| ОФВ1, % | | 99,7 (88,3; 116,5)* | 110,0 (98,1; 125,0)* | 0,609 |
| ПСВ, л/мин | | 283,7 (82,8)** | 220,0 (69,3)** | 0,260 |

Продолжение таблицы 14

| Показатель | | Дети, страдающие аллергической БА, n = 8 | Дети, страдающие неаллергической БА, n = 3 | p |
|---|--|---|---|-------|
| Степень тяжести БА | легкая | 7 (87,5 %) | 3 (100 %) | 0,520 |
| | средняя | 1 (12,5 %) | 0 | |
| Уровень контроля БА | контролируе мая | 2 (25,0 %) | 1 (33,3 %) | 0,782 |
| | частично контролируе мая | 6 (75,0 %) | 2 (66,7 %) | |
| Терапия БА | антагонист антилейкотр иеновых рецепторов | 3 (37,5 %) | 3 (100 %) | 0,063 |
| | низкие дозы ИГКС | 5 (62,5 %) | 0 | |
| | средние дозы ИГКС/ДДБА | 0 | 0 | |
| Ожирение | 1 степень | 3 (37,5 %) | 0 | 0,451 |
| | 2 степень | 3 (37,5 %) | 2 (66,7 %) | |
| | 3 степень | 2 (25,0 %) | 1 (33,3 %) | |
| Одышка/свистя щее дыхание за последние за 12 мес | да | 100 % | 100 % | 1,000 |
| Потребность КДБА за 12 месяцев | да | 4 (50,0 %) | 0 | 0,124 |
| | нет | 4 (50,0 %) | 3 (100 %) | |
| Одышка/свистя щее дыхание после физической нагрузки | да | 8 (100 %) | 3 (100 %) | 1,000 |
| | нет | 0 | 0 | |
| Ночной кашель, не связанный с ОРЗ за 12 мес | да | 2 (25,0 %) | 1 (33,3 %) | 0,782 |
| | нет | 6 (75,0 %) | 2 (66,7 %) | |
| * Данные представлены в виде Me (Q1–Q3) | | | | |
| ** Данные представлены в виде M ± SD | | | | |

¹ Различия достоверны при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) между группами

4.3 Результаты анализа цитокинов в клинических группах

Исследование уровней цитокинов: IL-4, IL-10, IL-2, IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-17A, IL-8 (панель Milliplex map human cytokine / chemokine magnetic bead panel) в сыворотке проводилось на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex corp., USA) на базе ЦКП "Медицинская геномика" (Томский НИМЦ)". Пациентам группы «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение» определен уровень общего и специфического IgE с помощью иммуноферментного анализа, а также показатели эозинофилов в крови методом флуоресцентной проточной цитометрии на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Дети чаще страдают аллергической БА с развитием воспаления при участии Th2-лимфоцитов [14; 26]. Одним их ключевых цитокинов, который участвует в ее реализации, является IL-4. По результатам проведенного исследования уровень IL-4 был статистически более высоким у детей группы «бронхиальная астма», чем у пациентов из групп «ожирение» ($p = 0,001$) и «контрольная группа» ($p = 0,001$). Данный показатель был также не высок в группе «бронхиальная астма и ожирение». В группах «ожирение» и «избыток ВЖТ» показатель не отличался от контрольной группы, таблица 15.

Таблица 15 – Вариабельность уровней IL-4 и IL-10 в клинических группах

| IL (пг/мл) | Клинические группы | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| | Группа 1 (n = 15) | Группа 2 (n = 17) | Группа 3 (n = 7) | Группа 4 (n = 11) | Группа 5 (n = 12) |
| IL-4 | 76,1 (2,61; 428,7) ^{1, 2} | 4,61 (2,61; 37,4) ² | 4,61 (2,61; 19,6) | 4,59 (2,61; 261,5) | 4,6 (2,61; 4,7) ¹ |
| IL-10 | 2,1 (1,15; 3,79) ³ | 1,83 (1,10; 3,72) ⁴ | 0,92 (0,43; 1,14) ^{3, 4} | 1,16 (0,73; 3,72) | 1,26 (1,09; 2,05) |
| Примечание | | | | | |
| 1 группа 1 – «бронхиальная астма» | | | | | |

- 2 группа 2 – «ожирение»
- 3 группа 3 – «избыток ВЖТ»
- 4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение»
- 5 группа 5 – «контрольная группа»
- 6 данные представлены в виде Me (Q1–Q3), различия значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) между группами: ¹ «бронхиальная астма» и «контрольная группа»; ² «бронхиальная астма» и «ожирение»; ³ «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ»; ⁴ «ожирение» и «избыток ВЖТ»

IL-10 является важным противовоспалительным цитокином, регулирующим активность Th2-клеток [116]. У пациентов группы «бронхиальная астма» уровень IL-10 был статистически более высоким, чем у пациентов группы «избыток ВЖТ» ($p = 0,006$). Пациенты группы «ожирение» также демонстрировали достоверно более высокие показатели данного интерлейкина, чем дети из группы «избыток ВЖТ» ($p = 0,008$), таблица 15.

IL-17A – провоспалительный цитокин, участвующий в развитии воспаления при ожирении. Также в настоящее время существуют данные о его роли в развитии БА, подтверждающие роль IL-17A в дегрануляции нейтрофилов, усилении эозинофильного воспаления в дыхательных путях [180; 181].

Согласно результатам, представленным в таблице 16, более высокий показатель IL-17A отмечался у пациентов с избытком ВЖТ при нормальной массе тела – 0,26 (0,18; 0,34). Показатели данного цитокина в группах «бронхиальная астма», «бронхиальная астма и ожирение» и «ожирение» имели тенденцию к более высоким значениям показателя, при этом достоверных различий между группами не отмечено.

Таблица 16 – Вариабельность уровней IL-17A в клинических группах

| IL (пг/мл) | Клинические группы | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Группа 1 (n = 15) | Группа 2 (n = 17) | Группа 3 (n = 7) | Группа 4 (n = 11) | Группа 5 (n = 12) |
| IL-17A | 0,20 (0,16; 0,47) | 0,23 (0,07; 0,34) | 0,26 (0,18; 0,34) | 0,19 (0,08; 0,34) | 0,09 (0,02; 0,34) |
| Примечание | | | | | |
| 1 группа 1 – «бронхиальная астма» | | | | | |

- | | |
|---|---|
| 2 | группа 2 – «ожирение» |
| 3 | группа 3 – «избыток ВЖТ» |
| 4 | группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение» |
| 5 | группа 5 – «контрольная группа» |
| 6 | данные представлены в виде Me (Q1–Q3); достоверного уровня значимости (U-критерий Манна-Уитни) различия не достигнуто, при $p < 0,05$ |

В результате активации многобелкового олигомерного комплекса – инфламмосомы NLRP3 синтезируют провоспалительный цитокин IL-1 β , который, предположительно, участвует в развитии воспаления при ожирении и БА. Согласно представленным данным, уровень провоспалительного IL-1 β в клинических группах был сопоставим с контрольной группой, таблица 17.

Таблица 17 – Вариабельность уровней IL-1 β в клинических группах

| IL (пг/мл) | Клинические группы | | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Группа 1 (n = 15) | Группа 2 (n = 17) | Группа 3 (n = 7) | Группа 4 (n = 11) | Группа 5 (n = 12) |
| IL-1 β | 0,22 (0,07; 0,62) | 0,22 (0,15; 0,64) | 0,21 (0,11; 0,23) | 0,23 (0,20; 0,46) | 0,22 (0,15; 0,42) |
| Примечание | | | | | |
| 1 группа 1 – «бронхиальная астма» | | | | | |
| 2 группа 2 – «ожирение» | | | | | |
| 3 группа 3 – «избыток ВЖТ» | | | | | |
| 4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение» | | | | | |
| 5 группа 5 – «контрольная группа» | | | | | |
| 6 данные представлены в виде Me (Q1–Q3); достоверного уровня значимости (U-критерий Манна-Уитни) различия не достигнуто, при $p < 0,05$ | | | | | |

Провоспалительные цитокины TNF- α и IL-6 синтезируются макрофагами M1 ЖТ. Оба цитокина активно участвуют в развитии воспаления ВЖТ, способствуя синтезу цитокинов, хемокинов, церамидов, сфингозин-1-фосфата. Также существуют данные о том, что IL-6 участвует в развитии воспаления при БА [168].

Согласно результатам, представленным в таблице 18, уровень TNF- α был достоверно более высоким в группе пациентов с «ожирением», чем у детей из группы «избыток ВЖТ» ($p = 0,001$). Также достоверно более высокие значения

данного цитокина наблюдались в группе «бронхиальная астма» ($p = 0,001$), чем у пациентов группы «избыток ВЖТ».

Таблица 18 – Вариабельность уровней TNF- α и IL-6 в клинических группах

| IL (пг/ мл) | Клинические группы | | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| | Группа 1 (n = 15) | Группа 2 (n = 17) | Группа 3 (n = 7) | Группа 4 (n = 11) | Группа 5 (n = 12) |
| TNF- α | 10,8 (8,85; 14,3) ³ | 16,3 (10,3; 21,25) ⁴ | 7,38 (5,94; 8,35) ^{3,4,5} | 12,3 (4,5; 20,8) | 12,8 (8,81; 13,3) ⁵ |
| IL-6 | 5,3 (1,02; 20,6) ^{1,3} | 1,3 (0,46; 5,39) ⁴ | 0,46 (0,25; 0,46) ^{3,4,5} | 0,74 (0,46; 10,45) | 0,48 (0,46; 1,49) ^{1,5} |
| Примечание | | | | | |
| 1 группа 1 – «бронхиальная астма» | | | | | |
| 2 группа 2 – «ожирение» | | | | | |
| 3 группа 3 – «избыток ВЖТ» | | | | | |
| 4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение» | | | | | |
| 5 группа 5 – «контрольная группа» | | | | | |
| 6 данные представлены в виде Me (Q1–Q3), различия значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) между группами: ¹ «бронхиальная астма» и «контрольная группа»; ³ «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ»; ⁴ «ожирение» и «избыток ВЖТ»; ⁵ «избыток ВЖТ» и «контрольной» | | | | | |

Что касается IL-6, то исследование продемонстрировало наиболее высокие показатели данного интерлейкина в группах «бронхиальная астма» ($p=0,001$) и «ожирение» ($p = 0,028$) по сравнению с клинической группой «избыток ВЖТ», таблица 18. Показатели IL-6 в группе «бронхиальная астма и ожирение» были выше контроля, однако статистически значимых различий с группами не установлено.

Также в данном исследовании определяли уровень IL-2, как одного из представителей провоспалительных цитокинов. Наибольшие значения показателя были в группе «бронхиальная астма» – 0,58 (0,38; 1,07), «избыток ВЖТ» – 0,49 (0,13; 0,52) и «контрольная группа» – 0,49 (0,15; 0,51). Наименьший показатель выявлен в группе «бронхиальная астма и ожирение» 0,16 (0,12; 0,55). Однако достоверных различий между группами нет, таблица 19.

Таблица 19 – Вариабельность уровней IL-2 в клинических группах

| IL (пг/мл) | Клинические группы | | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Группа 1 (n = 15) | Группа 2 (n = 17) | Группа 3 (n = 7) | Группа 4 (n = 11) | Группа 5 (n = 12) |
| IL-2 | 0,58 (0,38; 1,07) | 0,38 (0,14; 0,54) | 0,49 (0,13; 0,52) | 0,16 (0,12; 0,55) | 0,49 (0,15; 0,81) |
| Примечание | | | | | |
| 1 группа 1 – «бронхиальная астма» | | | | | |
| 2 группа 2 – «ожирение» | | | | | |
| 3 группа 3 – «избыток ВЖТ» | | | | | |
| 4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение» | | | | | |
| 5 группа 5 – «контрольная группа» | | | | | |
| 6 Данные представлены в виде Me (Q1–Q3); достоверного уровня значимости (U-критерий Манна-Уитни) различия не достигнуто, при $p < 0,05$ | | | | | |

IL-8-провоспалительный цитокин, обладающий хемоаттрактантной активностью в отношении иммунных клеток, в частности нейтрофилов, способствует их миграции к поврежденным клеткам. Также существуют исследования, указывающие на участие данного цитокина в развитии воспаления при БА, в том числе и у детей [172]. При оценке данного цитокина установлен значимо более высокий уровень при БА ($p = 0,003$) и ожирении ($p = 0,003$), чем при избытке ВЖТ, таблица 20.

Таблица 20 – Вариабельность уровней IL-8 в клинических группах

| IL (пг/мл) | Клинические группы | | | | |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| | Группа 1 (n = 15) | Группа 2 (n = 17) | Группа 3 (n = 7) | Группа 4 (n = 11) | Группа 5 (n = 12) |
| IL-8 | 9,6 (6,43; 29,3) ³ | 8,9 (5,48; 14,25) ⁴ | 4,36 (2,23; 4,76) ^{3,4,5} | 5,86 (3,63; 28,2) | 8,9 (7,5; 11,01) ⁵ |
| Примечание | | | | | |
| 1 группа 1 – «бронхиальная астма» | | | | | |
| 2 группа 2 – «ожирение» | | | | | |
| 3 группа 3 – «избыток ВЖТ» | | | | | |
| 4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение» | | | | | |
| 5 группа 5 – «контрольная группа» | | | | | |
| 6 данные представлены в виде Me (Q1–Q3); различия значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) между группами: ¹ – «бронхиальная астма» и «контрольная группа»; ³ – | | | | | |

| |
|---|
| «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ»; ⁴ – «ожирение» и «избыток ВЖТ»; ⁵ – «избыток ВЖТ» и «контрольной» |
|---|

4.5 Результаты анализа цитокинов в клинических группах с использованием многомерного анализа

В рамках исследования дополнительно проведен статистический анализ с использованием языка R. Показатели цитокинов были нормализованы (ранговая нормализация) и переведены в единицы стандартных отклонений вычитанием из каждого показателя его среднего значения и делением на стандартное отклонение. Далее выборка проанализирована на основе многомерных выбросов, проведен анализ главных компонент с использованием функции `princomp` (пакет `base` языка R).

В ходе исследования проведена оценка вклада состояния (заболевания) пациентов и их характеристик (факторов) в вариабельность уровней цитокинов. Для этого рассчитаны матрицы расстояния между пациентами в евклидовой метрике, измеренные в пространстве уровней цитокинов (IL-4, IL-10, IL-2, IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-17A, IL-8), визуализированные с использованием неметрического многомерного шкалирования, в соответствии с рисунком 5. На графике «А» точки окрашены в соответствии с клиническими группами, на графике В – со значениями SDS ИМТ пациентов, на графике С – с показателями площади ВЖТ.

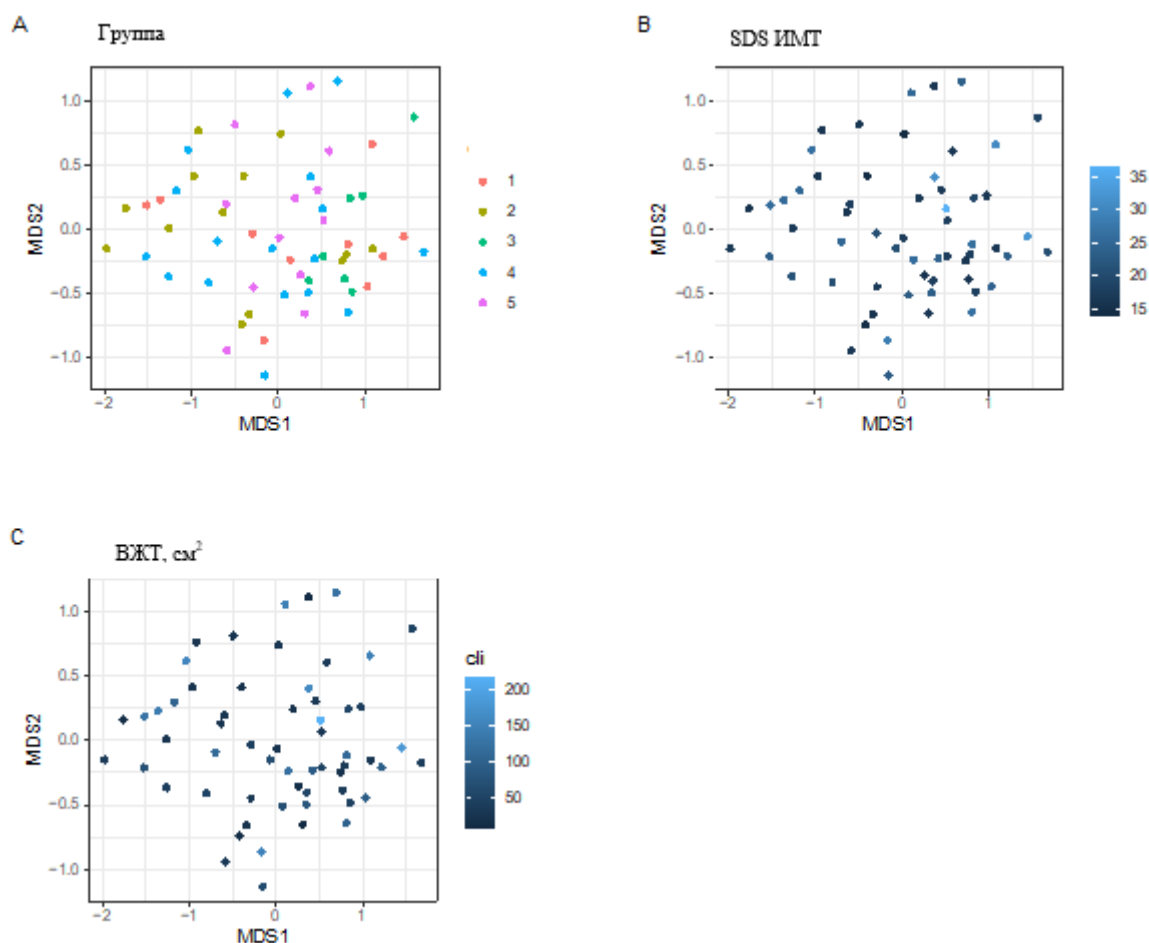


График А – точки окрашены в соответствии с клиническими группами, В – значениями SDS ИМТ пациентов, график С – показатели площади ВЖТ.

Рисунок 5 – Неметрическое многомерное шкалирование в пространстве двух первых главных координат

Согласно результатам, представленным на графиках, наблюдалась тенденция к кластеризации по показателям SDS ИМТ, ВЖТ и принадлежности к клиническим группам. На основании полученных данных проведена оценка показателя совокупного цитокинового профиля с позиции анализа факторов, влияющих на его дисперсию. С этой целью применен пермутационный дисперсионный анализ для матриц расстояний, включавший такие факторы как возраст, SDS ИМТ, пол, клиническая группа и площадь ВЖТ. В таблице 21 показана взаимосвязь между указанными параметрами и цитокиновым профилем.

Таблица 21 – Взаимосвязь между характеристиками пациентов (факторы) и совокупным профилем исследованных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-2, IL-1 β , IL-6, TNFa, IL-17A, IL-8)

| Факторы | R ² | p.value |
|---|----------------|---------|
| Возраст, годы | 0,015 | 0,353 |
| Пол | 0,033 | 0,059 |
| SDS ИМТ | 0,045 | 0,018 |
| ВЖТ, см ² | 0,045 | 0,019 |
| Клинические группы | 0,110 | 0,028 |
| Примечание – ассоциации значимы при $p < 0,05$ между группами | | |

По результатам пермутационного дисперсионного анализа переменная «клинические группы» объясняла 11 % дисперсии уровней цитокинов ($R^2 = 0,110$; $p = 0,028$), SDS ИМТ 4 % ($R^2 = 0,045$; $p = 0,018$), ВЖТ 4 % ($R^2 = 0,045$; $p = 0,019$). Такие факторы, как пол и возраст, не имели значимого вклада в вариабельность цитокинового профиля у детей.

Далее проведен анализ межгрупповых различий совокупного цитокинового профиля при помощи алгоритма adonis для попарного сравнения, таблица 22.

Таблица 22 – Взаимосвязь цитокинового профиля и клинических групп

| Группы сравнения | R ² | p.value | p.adjusted |
|---|----------------|---------|------------|
| «бронхиальная астма» vs «избыток ВЖТ» | 0,247 | 0,002 | 0,010 |
| «бронхиальная астма» vs «ожирение» | 0,049 | 0,169 | 0,241 |
| «бронхиальная астма» vs «контрольная группа» | 0,100 | 0,031 | 0,078 |
| «избыток ВЖТ» vs «ожирение» | 0,140 | 0,007 | 0,023 |
| «избыток ВЖТ» vs «контрольная группа» | 0,177 | 0,001 | 0,005 |
| «ожирение» vs «контрольная группа» | 0,029 | 0,545 | 0,681 |
| Примечание – Различия значимы при p с поправкой FDR $< 0,05$ между группами | | | |

При проведении попарных сравнений клинических групп по совокупному уровню цитокинов установлены значимые различия между группами «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ» ($R^2 = 0,247$; $p = 0,002$), «избыток ВЖТ» и «ожирение» ($R^2 = 0,140$; $p = 0,007$), «избыток ВЖТ» и «контрольная группа» ($R^2 = 0,177$; $p = 0,001$). При этом отсутствовали статистические различия между группами «бронхиальная астма» и «ожирение», таблица 22.

Далее проведен дисперсионный анализ 2 типа межгрупповых различий в показателях отдельных цитокинов при помощи функции Anova, таблица 23.

Таблица 23 – Значимость различий в содержании отдельных цитокинов между группами

| IL | p.value | p.adjusted |
|---|---------|------------|
| IL-10 | 0,008 | 0,023 |
| IL-17A | 0,354 | 0,402 |
| IL-1 β | 0,866 | 0,866 |
| IL-2 | 0,358 | 0,402 |
| IL-4 | 0,169 | 0,304 |
| IL-6 | 0,0004 | 0,002 |
| IL-8 | 0,0003 | 0,002 |
| TNF alfa | 0,147 | 0,304 |
| Примечание – Различия значимы при p с поправкой FDR < 0,05 между группами | | |

Согласно представленным данным таблицы 23, клинические группы статистически значимо различались по уровню таких цитокинов как IL-10 ($p = 0,008$), IL-6 ($p = 0,0004$), и IL-8 ($p = 0,0003$).

Исходя из полученных результатов дисперсионного анализа, с целью попарного сравнения групп по отдельным цитокинам (IL-10, IL-6, IL-8) применен метод линейной регрессии с оценкой маргинальных средних (функция emmeans пакета emmeans языка R), таблица 24.

Таблица 24 – Межгрупповые различия уровней IL-10, IL-6, IL-8

| Группы сравнения | | IL-10 | IL-6 | IL-8 |
|-------------------------|-------------------------------|--------|--------|--------|
| группа 4 vs группа 1 | разность между средними | 0,823 | -0,754 | -0,147 |
| | p.value | 0,661 | 0,676 | 0,999 |
| группа 4 vs группа 3 | разность между средними | 1,831 | 1,058 | 1,499 |
| | p.value | 0,033 | 0,357 | 0,085 |
| группа 4 vs группа 2 | разность между средними | -0,148 | -0,371 | -0,568 |
| | p.value | 0,995 | 0,820 | 0,489 |
| группа 4 vs группа 5 | разность между средними | 1,209 | 0,175 | -0,260 |
| | p.value | 0,247 | 0,998 | 0,989 |
| группа 1 vs группа 3 | разность между средними | 1,008 | 1,811 | 1,646 |
| | p.value | 0,140 | 0,0003 | 0,001 |
| группа 1 vs группа 2 | разность между средними | -0,971 | 0,382 | -0,421 |
| | p.value | 0,365 | 0,937 | 0,915 |
| группа 1 vs группа 5 | разность между средними | 0,386 | 0,928 | -0,113 |
| | p.value | 0,823 | 0,060 | 0,997 |
| группа 3 vs группа 2 | разность между средними | -1,979 | -1,429 | -2,067 |
| | p.value | 0,006 | 0,053 | 0,002 |
| группа 3 vs группа 5 | разность между средними | 0,622 | -0,883 | -1,759 |
| | p.value | 0,641 | 0,234 | 0,001 |

Продолжение таблицы 24

| Группы сравнения | | IL-10 | IL-6 | IL-8 |
|--|-------------------------------|-------|-------|-------|
| группа 2 vs группа 5 | разность между средними | 1,356 | 0,546 | 0,308 |
| | p.value | 0,064 | 0,767 | 0,965 |
| Примечание | | | | |
| 1 группа 1 – «бронхиальная астма» | | | | |
| 2 группа 2 – «ожирение» | | | | |
| 3 группа 3 – «избыток ВЖТ» | | | | |
| 4 группа 4 – «бронхиальная астма и ожирение» | | | | |
| 5 группа 5 – «контрольная группа» | | | | |
| 6 различия значимы при $p < 0,05$ между группами | | | | |
| 7 разность между средними – разность между оцененными маргинальными среднимисравниваемых групп | | | | |

По данным таблицы 24, уровень IL-10 был статистически более высокий в группе «бронхиальная астма и ожирение», чем у детей в группе «избыток ВЖТ» (разность между средними = 1,831; $p = 0,033$). Пациенты, страдающие БА, демонстрировали также достоверно более высокое содержание IL-6 (разность между средними = 1,881; $p = 0,0002$) и IL-8 (разность между средними = 1,646; $p = 0,001$), чем дети из группы «избыток ВЖТ». Более высокие показатели IL-10 (разность между средними = -1,979; $p = 0,006$), IL-8 (разность между средними = - 2,067; $p = 0,002$) отмечались в группе «ожирение» по сравнению с детьми, имеющим избыточную ВЖТ при нормальной массе тела.

На следующем этапе проведен линейный регрессионный анализ (функция lm пакета base) с целью выявления взаимосвязи между уровнем IL-8 и других про- и противовоспалительных цитокинов в различных клинических группах, таблица 25.

Таблица 25 – Взаимосвязь уровня IL-8 и других про- и противовоспалительных цитокинов в клинических группах

| IL | β | SE | p.value | p.adjusted |
|-----------------------------|---------|-------|----------|------------|
| Группа «бронхиальная астма» | | | | |
| IL-4 | 0,903 | 0,150 | 8,81E-05 | 0,0003 |
| IL-10 | 0,587 | 0,192 | 0,011 | 0,022 |
| IL-2 | 0,542 | 0,222 | 0,032 | 0,052 |
| IL-1 β | 0,983 | 0,178 | 0,0001 | 0,0004 |
| IL-6 | 0,823 | 0,074 | 2,71E-07 | 2,17E-06 |
| TNF α | 0,368 | 0,165 | 0,047 | 0,063 |
| IL-17A | 0,258 | 0,229 | 0,284 | 0,325 |
| Группа «ожирение» | | | | |
| IL-4 | 0,661 | 0,301 | 0,047 | 0,063 |
| IL-10 | 0,794 | 0,242 | 0,006 | 0,016 |
| IL-2 | 0,513 | 0,225 | 0,040 | 0,063 |
| IL-1 β | 0,955 | 0,262 | 0,003 | 0,012 |
| IL-6 | 0,714 | 0,247 | 0,013 | 0,025 |
| TNF α | 0,589 | 0,319 | 0,088 | 0,101 |
| IL-17A | 0,302 | 0,312 | 0,350 | 0,350 |
| Группа «избыток ВЖТ» | | | | |
| IL-4 | -1,223 | 1,260 | 0,403 | 0,538 |
| IL-10 | -0,598 | 0,526 | 0,339 | 0,538 |
| IL-2 | -0,842 | 0,148 | 0,011 | 0,087 |
| IL-1 β | -1,691 | 0,671 | 0,086 | 0,345 |
| IL-6 | 0,362 | 0,548 | 0,556 | 0,633 |
| TNF α | 1,787 | 1,290 | 0,260 | 0,520 |
| IL-17A | 1,999 | 1,263 | 0,212 | 0,520 |

Продолжение таблицы 25

| IL | β | SE | p.value | p.adjusted |
|---|---------|-------|---------|------------|
| Группа «бронхиальная астма и ожирение» | | | | |
| IL-4 | 0,452 | 0,229 | 0,096 | 0,154 |
| IL-10 | 0,483 | 0,143 | 0,015 | 0,041 |
| IL-2 | 0,809 | 0,116 | 0,0004 | 0,003 |
| IL-1 β | 0,611 | 0,261 | 0,058 | 0,116 |
| IL-6 | 0,576 | 0,324 | 0,126 | 0,168 |
| TNF α | 0,313 | 0,216 | 0,198 | 0,227 |
| IL-17A | 0,361 | 0,337 | 0,325 | 0,325 |
| «контрольная группа» | | | | |
| IL-4 | -0,255 | 0,598 | 0,682 | 0,779 |
| IL-10 | -0,814 | 0,818 | 0,349 | 0,75 |
| IL-2 | 0,725 | 0,881 | 0,434 | 0,75 |
| IL-1 β | 0,534 | 0,74 | 0,491 | 0,75 |
| IL-6 | 0,024 | 0,593 | 0,969 | 0,969 |
| TNF α | 1,423 | 0,53 | 0,028 | 0,221 |
| IL-17A | 0,57 | 0,944 | 0,563 | 0,75 |
| Примечание – Различия значимы при p с поправкой FDR < 0,05 между группами | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 25, в группе «бронхиальная астма и ожирение» выявлена положительная взаимосвязь уровней IL-8, IL-10 ($\beta = 0,483$; $p = 0,015$) IL-2 ($\beta = 0,809$; $p = 0,0004$).

В группе пациентов, страдающих БА, также установлена положительная взаимосвязь уровня IL-8, IL-6 ($\beta = 0,823$; $p = 2,71E-07$), IL-4 ($\beta = 0,903$; $p = 8,809E-05$), IL-1 β ($\beta = 0,983$; $p = 0,0001$) и IL-10 ($\beta = 0,587$; $p = 0,011$). Также выявлена положительная взаимосвязь показателей IL-8, IL-10 ($\beta = 0,794$; $p = 0,006$), IL-1 β

($\beta = 0,955$; $p = 0,003$), IL-6 ($\beta = 0,714$; $p = 0,013$) в группе пациентов, страдающих ожирением.

Далее проведен линейный регрессионный анализ (функция lm пакета base) с целью выявления взаимосвязи между показателями уровней IL-6 и IL-4, IL-10 у пациентов, страдающих БА, таблица 26.

Таблица 26 – Взаимосвязь между показателями уровней IL-6 и IL-4, IL-10 в группе «бронхиальная астма»

| IL | β | SE | p.value | p.adjusted |
|---|---------|-------|------------|------------|
| IL-4 | 1,148 | 0,107 | 3,5317E-07 | 7,0634E-07 |
| IL-10 | 0,707 | 0,217 | 0,008 | 0,008 |
| Примечание – Различия значимы при $p < 0,05$ между группами | | | | |

По результатам проведенного анализа, выявлена положительная зависимость содержания IL-6, IL-4 ($\beta = 1,148$; $p = 3,5317E-07$), IL-10 ($\beta = 0,707$; $p = 0,008$).

В ходе исследования, с целью выявления взаимосвязи между высокими показателями уровня IgE (> 100 МЕ/мл) и цитокиновым профилем у пациентов групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение», использован метод линейной регрессии, таблица 27.

Таблица 27 – Взаимосвязь между IgE и цитокиновым профилем пациентов, имевших диагноз БА

| IL | β | SE | p.value | p.adjusted |
|--------------|---------|-------|---------|------------|
| IL-4 | 1,138 | 0,582 | 0,071 | 0,390 |
| IL-10 | 0,248 | 0,622 | 0,696 | 0,783 |
| IL-2 | 0,058 | 0,757 | 0,940 | 0,940 |
| IL-1 β | 0,699 | 0,654 | 0,303 | 0,682 |
| IL-6 | 0,710 | 0,617 | 0,269 | 0,682 |
| TNF α | 0,200 | 0,443 | 0,658 | 0,783 |
| IL-17A | -1,060 | 0,576 | 0,087 | 0,390 |
| IL-8 | 0,362 | 0,729 | 0,627 | 0,783 |
| TNF α | 0,200 | 0,443 | 0,658 | 0,783 |

Примечание – Различия значимы при $p < 0,05$ между группами

По данным проведенного анализа статистически значимой взаимосвязи не установлено.

Для оценки роли провоспалительного IL-17A в развитии БА у детей, а также БА в сочетании с ожирением применен метод линейной регрессии для установления взаимосвязи между содержанием IL-17A и уровнем IL-4, IL-10 у пациентов, страдающих БА, таблица 28.

Таблица 28 – Взаимосвязь между IL-17A и уровнем IL-4, IL-10 у пациентов, имевших диагноз БА

| IL | β | SE | p.value | p.adjusted |
|--|---------|-------|---------|------------|
| Группа «бронхиальная астма» | | | | |
| IL-4 | 0,086 | 0,386 | 0,829 | 0,829 |
| IL-10 | 0,556 | 0,278 | 0,071 | 0,142 |
| Группа «бронхиальная астма и ожирение» | | | | |
| IL-4 | -0,242 | 0,311 | 0,466 | 0,932 |
| IL-10 | -0,01 | 0,271 | 0,973 | 0,973 |
| Примечание – Различия достоверны при $p < 0,05$ между группами | | | | |

Вариабельность показателей IL-17A достоверно не влияла на уровень цитокинов IL-10, IL-4 у пациентов с БА и детей с БА и ожирением.

На основании данных о роли ВЖТ в запуске системного воспаления, проведен линейный регрессионный анализ с целью выявления взаимосвязи между площадью ВЖТ и показателями исследуемых цитокинов, таблица 29.

Таблица 29 – Взаимосвязь между площадью ВЖТ и показателями цитокинов (IL-2, IL-1 β , IL-6, TNFa, IL-17A)

| IL | β | SE | p.value | p.adjusted |
|--------------|---------|-------|---------|------------|
| IL-2 | 0,016 | 0,009 | 0,077 | 0,230 |
| IL-1 β | 0,006 | 0,010 | 0,580 | 0,580 |
| IL-6 | 0,021 | 0,008 | 0,013 | 0,075 |

Продолжение таблицы 29

| IL | β | SE | p.value | p.adjusted |
|---|---------|-------|---------|------------|
| TNF α | -0,005 | 0,009 | 0,560 | 0,580 |
| IL-17A | -0,012 | 0,010 | 0,221 | 0,442 |
| Примечание – Различия значимы при p с поправкой FDR < 0,05 между группами | | | | |

Достоверной взаимосвязи между показателями площади ВЖТ и уровнем цитокинов не установлено.

Резюме.

1. Пациенты группы «бронхиальная астма» имели более низкие показатели ПСВ ($p = 0,020$) и жаловались на ночной кашель, не связанный с ОРЗ ($p = 0,040$), чаще, чем пациенты из группы «бронхиальная астма и ожирение».

2. Показатели общего IgE и уровня эозинофилов в крови у детей группы «бронхиальная астма и ожирение» были сопоставимы с показателями группы «бронхиальная астма».

3. Дети из группы «бронхиальная астма» имели более высокие показатели специфического IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* ($p = 0,037$).

4. Пациенты группы «бронхиальная астма» демонстрировали достоверно более высокие показатели IL-4, чем «контрольная группа» и «ожирение»

5. Пациенты групп «бронхиальная астма» и «ожирение» демонстрировали достоверно более высокие уровни IL-10, чем пациенты группы «избыток ВЖТ»

6. Уровень IL-6 у пациентов группы «бронхиальная астма» достоверно был более высокий по сравнению с группой «избыток ВЖТ» и «контрольной», при этом сопоставим с уровнем клинических групп «ожирение» и «бронхиальная астма и ожирение».

7. Показатели IL-8 оказались достоверно более высокими в группах «бронхиальная астма» и «ожирение», по сравнению с группами «избыток ВЖТ» и «контрольной».

8. Установлена положительная взаимосвязь между вариабельностью уровня IL-6 и показателями IL-4 ($\beta = 1,148$; $p = 3,5317E-07$), IL-10 ($\beta = 0,707$; $p = 0,008$) в клинической группе «бронхиальная астма».

9. Установлено понятие совокупного цитокинового профиля, отражающее сходные изменения уровней IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A в клинических группах «бронхиальная астма» и «ожирение».

5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности БА в мире. Согласно отчету GAN, проведённому в странах-участницах, каждый 10-й ребенок имеет астмоподобные симптомы [1]. Ожирение и БА входят в группу актуальных хронических неинфекционных заболеваний у детей и подростков [159]. Результаты ряда исследований указывают на возможную роль ЖТ, включая ВЖТ, в развитии системного воспаления и увеличению последующего риска хронических неинфекционных заболеваний, таких как БА [9; 10; 11]. В частности, обсуждается механизм участия макрофагов M1, которые способствуют секреции не-T2-цитокинов (TNF α , IL-17A, IL-21, IFN γ , TGF- β 1, IL-6) активированными Th1- и/или Th17-лимфоцитами в ЖТ с последующей аккумуляцией нейтрофилов в тканях-мишенях [11; 12; 13].

Цель исследования: установить вариабельность уровней цитокинов при БА на фоне ожирения и без ожирения у детей младшего школьного возраста для оценки его роли в развитии БА.

Для достижения поставленной цели исследование выполнено в два этапа с использованием комплексного подхода, объединяющего эпидемиологические, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

5.1 Эпидемиологические и клинические аспекты ожирения у школьников младшего школьного возраста города Томска

Эпидемиологический этап.

Данный этап являлся частью многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)» и выполнен в 4 школах г. Томска (проведена процедура рандомизации). Общая численность выборки составила 506 детей от 7 до 11 лет. Участникам исследования проводили комплексное обследование, включающее сбор

медицинского анамнеза, физикальное обследование, измерение антропометрических показателей с расчетом SDS ИМТ, биоимпедансометрию с определением основных показателей композиционного состава тела (площадь ВЖТ, процент жировой массы, жировая масса в кг). Также всем детям проводилось анкетирование с помощью специально разработанного индивидуального опросника, включающего несколько блоков: акушерский анамнез, фактическое питание и астмоподобные симптомы. В блоке «фактическое питание» родители и дети отвечали на вопросы о режиме питания ребенка, его организации, пищевых привычках.

Также в рамках эпидемиологического этапа набрана дополнительная выборка детей в возрасте от 12 до 17 лет с диагнозом «ожирение» для оценки особенностей их питания и уточнения числа детей, положительно ответивших на вопросы в отношении астмоподобных симптомов в данной возрастной группе.

Таким образом, для исследования распространенности ожирения среди детей младшего школьного возраста сформирована репрезентативная выборка школьников. Для ее формирования были подготовлены списки школ, разделенных по территориальному признаку. Каждой школе присвоен индивидуальный номер и с помощью компьютерной рандомизации составлен список из 4 школ для рекрутизации учеников, с учетом предполагаемого уровня комплайенса 80 %.

5.2 Распространенность ожирения среди школьников основной выборки

Распространенность ожирения среди школьников г. Томска составила 18,4 %, при этом среди мальчиков заболеваемость регистрировалась в 23,2 % случаев, среди девочек – 12,1 %. Анализ научных данных показал, что полученные результаты согласуются и даже превышают показатели других эпидемиологических исследований. Так, согласно отчету пятого раунда COSI за 2018–2020 гг., распространенность детского ожирения среди детей 7–9 лет составляла 12 % [5]. По данным Росстата за 2018 год 16,4 % детей в возрасте 3–13 лет страдали ожирением [182].

По результатам данной диссертационной работы, дети младшего школьного возраста, страдающие ожирением в 52,7 % случаев, имели 1 степень по данным SDS ИМТ. Это согласуется с результатами других исследований. Так, в работе О.В. Скворцовой и др. при обследовании 1,5 тыс. детей установлено, что 13,5 % из них страдали ожирением, при этом у 67,2 % из них диагностировали 1 степень, согласно SDS ИМТ [183].

Распространенность избытка ВЖТ среди школьников по результатам эпидемиологического этапа составляла 2,7 %, при этом среди девочек – в 4,9 % случаев, среди мальчиков – 1,1 %. Полученные результаты согласуются с данными работы Ю.Г. Самойловой и др., установивших, что распространенность висцерального ожирения у детей в возрасте до 10 лет ($n = 625$) составила 2 % у девочек и 1,6 % у мальчиков, а в группе старше 10 лет ($n = 1314$) – 6,7 % и 8,5 % соответственно [8]. Для измерения ВЖТ использовали метод биоимпедансометрии. Он является неинвазивным, простым в использовании, рентабельным, быстрым и безопасным для детей по сравнению с эталонными методами исследования. Более того, согласно результатам ряда исследований, результаты анализа тела методом биоимпедансометрии коррелировали с данными КТ [105].

Таким образом, важным достижением настоящего исследования является актуализация данных о распространенности ожирения среди школьников 7–11 лет. Установлено, что распространенность данного заболевания в детском возрасте сохраняется на значимом уровне, что оказывает влияние на формирование здоровья детского населения.

5.3 Анализ фактического питания у школьников основной и дополнительной выборки

Профилактика ожирения является единственным осуществимым подходом к сдерживанию данной эпидемии. Несмотря на то, что ожирение относится к многофакторным заболеваниям со сложной этиологией, одну из главных ролей в увеличении его распространенности играет нерациональное питание. Из-за быстрого изменения питания в современном мире, все больше детей питаются

неполноценно, страдают ожирением и имеют высокий риск развития хронических неинфекционных заболеваний в старшем возрасте.

Результаты настоящего исследования показали несоответствие кратности приема пищи рекомендуемым нормам [183; 184]. Большинство детей имели 3 основных приема пищи, и только у 36 % респондентов в рационе присутствовал второй завтрак, у и 44 % – полдник. В целом, зарегистрировано меньшее число детей с пятиразовым питанием, чем в других исследованиях, проведенных в регионах РФ. Так, в работе по оценке физического развития и питания школьников г. Воронежа установлено, что 75,3 % детей в возрасте 8–10 лет питаются 4-5 раз в день [186; 187]. Отсутствие регулярного питания, согласно результатам отдельных исследований, может служить фактором риска развития хронических заболеваний у обучающихся [187; 188].

Статистический анализ анкет респондентов выявил, что регулярный прием пищи больше характерен для школьников с нормальной МТ – 47,1 %, чем для детей с ожирением/избыточной МТ – 8,7 % ($p = 0,002$). Отсутствие достоверных различий по другим вопросам анкеты вероятно связано как с ограниченными возможностями самой анкеты, так и с разнообразием и сложностью факторов, которые определяют риски развития ожирения у детей [189].

Согласно сравнительной оценке питания детей разных возрастных групп, выявлено недостаточное употребление школьниками 12–17 лет таких продуктов: крупы (24,4 % и 6,4 % соответственно, $p = 0,005$), кисломолочные продукты (36,6 % и 6,4 % соответственно, при $p = 0,001$), свежие фрукты (73,2 % и 16,7 % соответственно, при $p = 0,001$), по сравнению с детьми младшего школьного возраста. Также в рационе детей 12–17 лет чаще встречались фастфуд (15,4 % и 2,4 % соответственно, $p = 0,032$), кондитерские изделия (29,5 % и 7,3 % соответственно, $p = 0,006$) и сладкие газированные напитки (34,6 % и 4,9 % соответственно, $p = 0,001$), чем среди школьников 7–11 лет. Полученные данные подтверждали результаты других исследователей в отношении недостаточного употребления фруктов и молочных продуктов [72; 190]. Согласно результатам

четвертого раунда COSI, только 30 % детей в России ежедневно употребляли овощи и более 30 % детей употребляли сладости чаще 3 раз в неделю [72].

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало нерациональное и нерегулярное питание среди школьников города Томска. Как известно, подобное питание является одним из главных факторов, формирующих ожирение, а значит и риск развития хронических неинфекционных заболеваний. В связи с этим на следующем этапе мы оценивали наличие астмоподобных симптомов и диагноза БА у детей 7–11 и 12–17 лет.

5.4 Анализ частоты астмоподобных симптомов и диагноза «бронхиальная астма» у школьников основной и дополнительной выборок

По результатам исследования в основной выборке выявлены 4 ребенка, страдающие БА и ожирением, и 1 ребенок – БА с избыточной МТ. При сравнительном анализе участников основной выборки зарегистрировано большее число школьников с положительными ответами о наличии свистящего дыхания/одышки после физической нагрузки за последние 12 месяцев среди детей с ожирением, чем без него (16,6 % и 2,0 %; $p = 0,009$), и на ночной кашель, не связанный с ОРЗ за последние 12 месяцев, среди детей с ожирением, чем без него (14,2 % и 1,0 %; $p = 0,007$). При этом избыток ВЖТ не оказывал влияния на различия в количестве детей 7–11 лет с астмоподобными симптомами. Полученные результаты согласуются с результатами исследования F. Karachaliou et al. [191], в котором дети, страдающие ожирением или избыточной МТ, чаще имели симптомы БА, согласно опроснику ISAAC (ОШ 1,27; 95 %; ДИ 1,11–1,46).

Таким образом, вероятность развития БА выше у детей младшего школьного возраста с ожирением, чем без него.

По результатам анализа в отношении астмоподобных симптомов у детей 12–17 лет (дополнительная выборка) выявлены 2 ребенка, страдающие БА и ожирением, 23,1 % школьников данной выборки дали положительный ответ на

вопрос об эпизодах одышки или свистящего дыхания в прошлом, 12,8 % – на ночной кашель, не связанный с ОРЗ за последние 12 месяцев.

В процессе оценки влияния ожирения на увеличение риска развития астмоподобных симптомов по мере взросления детей, статистически значимых различий по числу детей с ожирением, имевших положительные ответы в отношении астмоподобных симптомов, между школьниками 7-11 лет (основная выборка) и школьниками 12–17 лет (дополнительная выборка) установлено не было.

5.5 Сравнительная клиническая характеристика детей младшего школьного возраста с диагнозом БА

Детская БА характеризуется аллергическим фенотипом, для которого характерно наличие других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у ребенка или его ближайших родственников, наличие респираторных симптомов, эффективная терапия ИГКС, высокие уровни общего и специфического IgE, а также эозинофилия в периферической крови или мокроте [23; 25].

Согласно международному согласительному документу Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2022), БА в сочетании с ожирением является отдельным фенотипом [25]. Исследования среди взрослых показали, что пациенты, страдающие БА и ожирением, имели худший ответ на применение будесонида в отношении функции легких и чаще нуждались в госпитализации по поводу БА [159; 160]. Также существуют работы среди лиц, старше 18 лет, которые подтверждали развитие неаллергического воспаления при данном фенотипе БА [12; 159].

По результатам данной работы, число больных, имевшихотягощенный семейный анамнез ($p = 0,150$), а также сопутствующие заболевания, в виде атопического дерматита ($p = 0,098$) или аллергического ринита ($p = 1,000$), было сопоставимо в клинических группах «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма

и ожирение». Также это касалось маркеров аллергического воспаления: эозинофилов в крови ($p = 0,150$) и общего IgE ($p = 0,250$). При этом пациенты группы «бронхиальная астма» имели достоверно более высокую сенсibilизацию к *Dermatophagoides pteronyssinus* ($p = 0,037$), чем дети из группы «бронхиальная астма и ожирение». Полученные результаты согласовались с исследованием A.M. Fitzpatrick et al., проведенным среди детей с БА в сочетании с ожирением и без него. По результатам данной работы, количество эозинофилов в крови, уровень общего IgE в сыворотке крови и доля положительных кожных проб не различались между исследуемыми группами [192].

Большинство пациентов группы «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение» находились на 1 ступени терапии (93,4 % и 100,0 % соответственно). При этом, несмотря на современные данные о более тяжелом течении БА в сочетании с ожирением, дети из группы «бронхиальная астма и ожирение» имели достоверно более высокие показатели ПСВ ($p = 0,020$) и реже предъявляли жалобы на «ночной кашель, не связанный с ОРЗ за последние 12 месяцев» ($p = 0,020$), чем пациенты группы «бронхиальная астма». Согласно результатам современных исследований, проведенных в РФ, дети чаще страдали легкой персистирующей и легкой интермиттирующей БА [193; 194]. При этом тяжелые симптомы БА, по данным 1 фазы GAN (25 стран-участниц), составляли 3,9 % у детей 6-7 лет и 5,2 % – 13-14 лет, соответственно [195]. Это может объяснить, почему дети, страдающие БА и ожирением в исследовании, имели легкую степень тяжести БА. Также, важно отметить, что в структуре ожирения, в настоящей работе у большинства пациентов преобладала 1-2 степень.

Анализ особенностей течения БА среди пациентов группы «бронхиальная астма и ожирение» показал, что у 72,7 % пациентов данной клинической группы развитие ожирения предшествовало появлению БА. При этом 72,8 % имели аллергический фенотип, а у 27,2 % детей он доказан не был, ввиду отсутствия отягощенного семейного анамнеза, эозинофилии и установленной сенсibilизации к аллергенам. Также у пациентов с неаллергической БА зарегистрированы достоверно более низкие уровни общего IgE, чем у детей с аллергической БА

($p = 0,018$). Полученные результаты согласовались с исследованием Н.А. Ячейкиной и др., в котором у 11,4 % детей, страдавших БА и ожирением ($n = 35$) не был подтвержден аллергический фенотип БА [196].

В связи с имеющимися данными ряда исследований о роли ЖТ в развитии системного воспаления и увеличением риска хронических неинфекционных заболеваний, на следующем этапе было проведено исследование уровней цитокинов у детей с диагнозом БА и без нее в зависимости от МТ и площади ВЖТ.

5.6 Цитокиновый профиль у детей младшего школьного возраста с ожирением и бронхиальной астмой

Клинико-диагностический этап: исследование уровней цитокинов в клинических группах (планирование и результаты).

Для анализа цитокинового профиля были сформированы следующие группы: «бронхиальная астма и ожирение» ($n = 11$), «бронхиальная астма» ($n = 15$), «избыток ВЖТ» ($n = 7$), «ожирение» ($n = 17$) и «контрольная группа» ($n = 12$). Добровольцы «контрольной группы», а также группы «с избытком ВЖТ» и «ожирением» взяты из выборки пациентов первого этапа, а дети, страдающие БА и БА в сочетании с ожирением дополнительно набраны из клинических баз детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «Областная детская больница».

Всем детям проводили исследование уровней цитокинов: IL-4, IL-10, IL-2, IL-1 β , IL-6, TNFa, IL-17A, IL-8 в сыворотке крови. Для этого использовали панель Milliplex map human cytokine / chemokine magnetic bead panel на мультиплексных анализаторах Magpix и Luminex 200. Также пациентам группы «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение» определяли уровень общего и специфического IgE с помощью иммуноферментного анализа (Multiskan FC), а также показатели эозинофилов в крови методом флуоресцентной проточной цитометрии (Sysmex XN1000).

Детская аллергическая БА характеризуется эозинофильным воспалением и секрецией IL-4, 5, 9 и 13. Основным механизмом развития данного фенотипа БА является T2-высокий эндотип, реализуемый преимущественно через активность Th2-лимфоцитов [30; 45; 46]. Действительно, по результатам настоящего исследования, у детей, страдающих БА, зарегистрированы высокие показатели IgE и IL-4, отражающие активность Th2-воспаления. Полученные результаты согласовались с данными других исследований [197; 198]. Так, в работе G. Vizmanos-Lamotte et al., у детей, страдающих аллергической БА, показатели IL-4 были более высокими, чем у здоровых детей и пациентов с неаллергическим фенотипом БА [198]. По результатам данного исследования, пациенты из группы «бронхиальная астма и ожирение» имели более низкие показатели IL-4, чем пациенты группы «бронхиальная астма», но статистически значимых различий между группами не установлено. Уровни общего и специфического IgE в данных группах были сопоставимы и достоверных различий между показателями не установлено. Таким образом, пациенты группы «бронхиальная астма и ожирение» демонстрировали T2-высокий эндотип, согласно уровням общего и специфического IgE.

Согласно результатам настоящего исследования, у пациентов группы «бронхиальная астма» зарегистрированы более высокие показатели уровня IL-6, чем у детей группы «избыток ВЖТ» ($p = 0,001$) и «контрольная группа» ($p = 0,001$). Кроме того, результаты регрессионного анализа продемонстрировали наличие положительной взаимосвязи между вариабельностью показателей IL-6 и уровнями IL-4 ($\beta = 1,148$; $p = 3,5317E-07$), и IL-10 ($\beta = 0,707$; $p = 0,008$). В группе пациентов «бронхиальная астма и ожирение» уровень IL-6 также был выше «контрольной группы», однако статистически значимых различий не выявлено. Известно, что IL-6 участвует в развитии нейтрофильного воспаления, но в то же время существуют исследования, указывающие на участие данного цитокина в развитии воспаления при аллергической БА через способность регулировать дифференцировку наивных CD4+ T-лимфоцитов до Th2-клеток посредством синтеза IL-4 [170; 171]. Так, в экспериментальной работе D.K. Chu et al. [199] продемонстрировали наличие

взаимосвязи между аллерген-индуцированным воспалением в дыхательных путях и повышением уровня IL-6.

По результатам данного исследования, уровень IL-10 у детей, страдающих БА ($p = 0,006$), был статистически более высоким, чем у детей с избытком ВЖТ. Данные результаты согласовывались с работами, подтверждающими роль IL-10 в регуляции аллергического воспаления и синтеза IgE. Так, S.M. Coomes et al. в своей экспериментальной работе доказали, что IL-10 влиял на дифференцировку и выживаемость Th2-клеток, регулируя тяжесть опосредованного Th2-аллергического воспаления в дыхательных путях [116].

Уровень IL-10 был достоверно более высоким в группе «ожирение» ($p = 0,008$), чем у детей с избытком ВЖТ. Этот результат можно объяснить способностью данного цитокина активировать макрофаги M2 в ЖТ, а также воздействовать непосредственно на адипоциты, влияя на их провоспалительную активность [200].

Известно, что ожирение связано с развитием хронического слабовыраженного воспаления, отличающегося по цитокиновому профилю от воспаления при аллергической БА. В частности, обсуждается роль макрофагов M1, способствующих секреции не-T2-цитокинов (TNF α , IL-17A, IFN γ , IL-1 β , IL-6) [85; 90; 111]. По результатам настоящего исследования, пациенты с диагнозом «ожирение» демонстрировали более высокие показатели IL-6 ($p = 0,028$), а также TNF-alfa ($p = 0,001$), по сравнению с детьми из группы «избыток ВЖТ». Полученные результаты согласовывались с данными двойного слепого плацебо-контролируемого исследования A.C. Nicolucci et al., где у пациентов с ожирением/избыточной МТ зарегистрированы исходно более высокие уровни IL-6, чем после снижения МТ [200]. Также в работе T.R. Tenório et al. [201] у детей на фоне регулярных высокоинтенсивных физических нагрузок отмечены статистически более низкие показатели провоспалительного TNF-alfa, чем до начала исследования.

Оценка уровня провоспалительного IL-8 показала более низкое его содержание у пациентов группы «избыток ВЖТ» по сравнению с детьми из групп

«бронхиальная астма» ($p = 0,003$) и «ожирение» ($p = 0,003$). Показатель данного цитокина был наиболее высоким в группе «бронхиальная астма». Это согласуется с исследованием G. Vizmanos-Lamotte et al., установивших, что уровень IL-8 выше у детей, страдающих БА, чем у здоровых лиц [194]. Также данный результат подтвержден в работе M. Hodeib et al. [172], которые установили корреляцию между концентрацией IL-8 и уровнем IgE ($r = 0,789$; $p < 0,001$) в сыворотке крови.

Известно, что провоспалительный IL-17A также участвует в развитии системного воспаления при ожирении, однако существует ряд исследований, доказывающих его роль в развитии нейтрофильной БА [173]. Действительно, по результатам настоящего исследования не установлено наличие взаимосвязи между вариабельностью уровня IL-17A и показателями IL-4, IL-10 у пациентов групп «бронхиальная астма» и «бронхиальная астма и ожирение». При этом средние показатели данного цитокина имели тенденцию к более высоким значениям во всех клинических группах, кроме «контрольной группы», но статистически значимых различий между ними не установлено.

На основании данных, полученных в результате анализа вариабельности показателей цитокинов в клинических группах, а также в соответствии с целью и задачами настоящего исследования, дополнительно проведен многомерный статистический анализ для сопоставления вклада совокупных цитокиновых профилей пациентов из групп «ожирение» и «избыток ВЖТ» в развитие БА.

Согласно результатам непараметрического дисперсионного анализа, наличие или отсутствие хронического заболевания объясняло 11 % вариабельности уровней изученных цитокинов ($R^2 = 0,110$; $p = 0,028$). При проведении попарных сравнений клинических групп установлены значимые различия по совокупному цитокиновому профилю между группами «бронхиальная астма» и «избыток ВЖТ» ($R^2 = 0,247$; $p = 0,002$), «избыток ВЖТ» и «ожирение» ($R^2 = 0,140$; $p = 0,007$), «избыток ВЖТ» и «контрольная группа» ($R^2 = 0,177$; $p = 0,001$). При этом отсутствовали статистические различия между группами «бронхиальная астма» и «ожирение».

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о схожих изменениях в уровне IL-6, IL-8, IL-10, а также IL-17A в сторону их повышения у детей, страдающих БА, а также ожирением без БА. Сходные модели цитокинового воспаления при данных заболеваниях могут составлять основу вклада ожирения в развитие БА у детей через избыточную продукцию указанных интерлейкинов.

Данные изменения не подтверждены в группе пациентов с избытком ВЖТ и нормальной массой тела. Более того, по результатам дополнительно проведённого статистического анализа, не найдена взаимосвязь между площадью ВЖТ и показателями исследуемых цитокинов. Таким образом, для детей данной возрастной группы показатели, изучаемых цитокинов при изолированном избытке ВЖТ не могут быть использованы при формировании групп риска по развитию БА. Однако результаты настоящего исследования позволили подтвердить самостоятельную роль ВЖТ в реализации системного воспаления при БА у детей в контексте IL-17A, уровень которого был сопоставим с таковым в группах «бронхиальная астма и ожирение», «бронхиальная астма», «избыток ВЖТ», «ожирение».

ВЫВОДЫ

1. Распространенность ожирения среди детей младшего школьного возраста составляла 18,4 %, что превышает мировые показатели – 12 %. В структуре ожирения преобладала 1 степень, диагностированная у 52,7 % обследованных.

2. Нарушения режима и характера питания школьников наблюдались в разных возрастных группах. Дети младшего школьного возраста достоверно чаще употребляли полезные продукты питания ($p < 0,05$) и реже высококалорийные продукты ($p < 0,05$), чем школьники 12–17 лет. При этом дети 7–11 лет, страдающие ожирением, не соблюдали кратность приема пищи в отличие от их здоровых сверстников ($p = 0,002$).

3. Достоверно большее число детей младшего школьного возраста, страдающих ожирением, позитивно отвечали на вопросы в отношении астмоподобных симптомов: одышка при физической нагрузке ($p = 0,001$) и ночной кашель, не связанный с ОРЗ ($p = 0,001$), в отличие от школьников с нормальной МТ. При этом число детей младшего школьного возраста с избытком ВЖТ, имевших положительные ответы в отношении астмоподобных симптомов, не отличалось от здоровых школьников 7–11 лет.

4. Аллергический фенотип преобладал у детей, страдающих БА на фоне ожирения (72,7 %). Данные пациенты имели более высокие показатели ПСВ ($p = 0,020$) и реже предъявляли жалобы на ночной кашель, не связанный с ОРЗ ($p = 0,040$) по сравнению с детьми, имеющими диагноз БА.

5. Установлен совокупный цитокиновый профиль, характеризующийся схожими изменениями в уровнях IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A в сторону их повышения у детей, страдающих БА и ожирением без БА.

6. У детей, страдающих ожирением, регистрировались достоверно более высокие уровни IL-6, IL-8, IL-10 в отличие от пациентов с избытком ВЖТ, однако уровень IL-17A был сопоставим в обеих группах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты исследования о сходных моделях цитокинового воспаления у детей, страдающих БА и ожирением без БА могут быть использованы практикующими врачами-педиатрами и врачами общей врачебной практики для выделения группы риска среди детей с диагнозом «ожирение» по развитию БА и проведения эффективных профилактических мероприятий для данной категории пациентов.

2. В связи с нерегулярным и нерациональным питанием большинства школьников необходимо планировать дальнейшие исследования по изучению эффективности и совершенствованию существующих программ питания школьников в общеобразовательных учреждениях

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма.

БИА – биоэлектрический импедансный анализ.

ВЖТ – висцеральная жировая ткань, см².

ВКМ – внеклеточный матрикс.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты.

ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

ЖТ – жировая ткань.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

ИМТ – индекс массы тела, кг/м².

ИРК – индивидуальная регистрационная карта.

КДБА – короткодействующие бета2-агонисты.

КНП – коэффициент наклона прямой.

КТ – компьютерная томография.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

МАОУ – муниципальное автономное общеобразовательное учреждение.

МТ – масса тела.

ОРЗ – острые респираторные заболевания.

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду.

ОШ – отношение шансов.

ПЖТ – подкожная жировая ткань.

ПСВ – пиковая скорость выдоха.

СЖК – свободные жирные кислоты.

СОШ – средняя общеобразовательная школа.

УЗИ – ультразвуковое исследование.

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа.

COSI – Childhood Obesity Surveillance Initiative (Европейская инициатива ВОЗ по эпидемиологическому надзору за детским ожирением).

CXCL1 – хемокиновый лиганд 1 СХС

GAN – Global Asthma Network (Глобальная сеть по борьбе с астмой).

ICAM-1 – молекула межклеточной клеточной адгезии 1 типа.

IFN- γ – гамма-интерферон.

IgE – иммуноглобулин E.

IL – интерлейкин.

ILC – врожденные лимфоидные клетки.

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood

(Международное исследование астмы и аллергии в детском возрасте).

p. adjusted – уровень значимости с поправкой FDR.

p.value – уровень значимости.

PECAM-1 – молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 типа.

R² – коэффициент детерминации.

SDS – Standard Deviation Score.

SE – стандартная ошибка коэффициента наклона прямой.

Th1 – Т-хелперная клетка 1.

Th17 – Т-хелперная клетка 17.

TNF- α – фактор некроза тканей альфа.

VCAM-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа.

β – коэффициент регрессии (коэффициент наклона прямой).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The global asthma report 2022 // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2022. – Vol. 26, N 1. – P. 1–104.
2. Трунцова, Е.С. Физическое развитие подростков с бронхиальной астмой / Е.С. Трунцова // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.* – 2016. – Т. 18, N 5. – С. 35–40.
3. Effect of childhood BMI on asthma: a systematic review and meta-analysis of case-control studies / Y. Azizpour, A. Delpisheh, Z. Montazeri [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-018-1093-z // *BMC Pediatr.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 143.
4. WHO European Regional Obesity Report 2022 / World Health Organization ; Regional Office for Europe. – Copenhagen, 2022. – 220 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747> (дата обращения: 02.07.2023). – ISBN 978-92-890-5773-8.
5. WHO European childhood obesity surveillance initiative (COSI) : report on the fifth round of data collection, 2018–2020 / World Health Organization ; Regional Office for Europe. – Copenhagen, 2022. – 88 p. – URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6594-46360-67071> (дата обращения: 02.07.2023).
6. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования / Л.С. Намазова-Баранова, К.А. Елецкая, Е.В. Кайтукова, С.Г. Макарова. – DOI 10.15690/pf.v15i4.1948 // *Педиатрическая фармакология.* – 2018. – Т. 15, N 4. – С. 333–342.
7. Association between indices of body composition and abnormal metabolic phenotype in normal-weight chinese adults / L. Xia, F. Dong, H. Gong [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph14040391 // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 391.

8. Биоимпедансный анализ как перспективная скрининговая технология у детей / Ю.Г. Самойлова, Д.В. Подчиненова, Д.А. Кудлай [и др.]. – DOI 10.29296/25877305-2021-07-05 // *Врач.* – 2021. – Т. 32, N 7. – С. 32–37.
9. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders / T.V. Rohm, D.T. Meier, J.M. Olefsky, M.Y. Donath. – DOI 10.1016/j.immuni.2021.12.013 // *Immunity.* – 2022. – Vol. 55, N 1. – P. 31–55.
10. Конищева, А.Ю. Особенности профиля медиаторов воспаления и аутореактивности при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением / А.Ю. Конищева, В.Б. Гервазиева, С.А. Мазурина. – DOI 10.36233/0372-9311-2019-1-59-63 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2019. – N 1. – С. 59–63.
11. The efficacy of an energy-restricted anti-inflammatory diet for the management of obesity in younger adults / G. Kenđel Jovanović, I. Mrakovcic-Sutic, S. Pavičić Žeželj [et al.]. – DOI 10.3390/nu12113583 // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, N 11. – P. 3583.
12. Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients / F.M. Al-Sharif, S.M. Abd El-Kader, Z.A. Neamatallah, A.M. AlKhateeb. – DOI 10.4314/ahs.v20i2.44 // *Afr. Health Sci.* – 2020. – Vol. 20, N 2. – P. 897–902.
13. Chehimi, M. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases / M. Chehimi, H. Vidal, A. Eljaafari. – DOI 10.3390/jcm6070068 // *J. Clin. Med.* – 2017. – Vol. 6, N 7. – P. 68.
14. Allergic endotypes and phenotypes of asthma / N. Akar-Ghibril, T. Casale, A. Custovic, W. Phipatanakul. – DOI 10.1016/j.jaip.2019.11.008 // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. 429–440.
15. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma / M. Castro, J. Corren, I.D. Pavord [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1804092 // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, N 26. – P. 2486–2496.
16. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD

2019 Diseases and Injuries Collaborators. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30925-9 // Lancet. – 2020. – Vol. 396, N 10258. – P. 1204–1222.

17. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes / H.K. Reddel, L.B. Bacharier, E.D. Bateman [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202109-2205PP // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2022. – Vol. 205, N 1. – P. 17–35.

18. Шахова, Н.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей / Н.В. Шахова, Т.С. Кашинская, Е.М. Камалтынова. – DOI 10.53529/2500-1175-2022-2-5-12 // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – N 2. – С. 5–12.

19. Батожаргалова, Б.Ц. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) / Б.Ц. Батожаргалова, Ю.Л. Мизерницкий, М.А. Подольная. – DOI 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, N 4. – С. 59–69.

20. Trends in worldwide asthma prevalence / M.I. Asher, L. García-Marcos, N.E. Pearce, D.P. Strachan. – DOI 10.1183/13993003.02094-2020 // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56, N 6. – P. 2002094.

21. Prevalence and severity of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children from the Bangkok area: The Global Asthma Network (GAN) Phase I / S. Chinratanapisit, N. Suratannon, P. Pacharn [et al.]. – DOI 10.12932/AP-120618-0336 // Asian Pac. J. Allergy Immunol. – 2019. – Vol. 37, N 4. – P. 226–231.

22. Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края (популяционное одномоментное исследование) / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Кашинская. – DOI 10.18093/0869-0189-2019-29-4-411-418 // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, N 4. – С. 411–418.

23. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.]. – DOI

10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, N 3. – С. 393–447.

24. Kuruvilla, M.E. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease / M.E. Kuruvilla, F.E. Lee, G.B. Lee. – DOI 10.1007/s12016-018-8712-1 // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2019. – Vol. 56, N 2. – P. 219–233.

25. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention // The Global Initiative for Asthma (GINA) : [site]. – 246 p. – URL: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> (дата обращения: 02.07.2023).

26. T2-high asthma phenotypes across lifespan / N. Maison, J. Omony, S. Illi [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.02288-2021 // Eur. Respir. J. – 2022. – Vol. 60, N 3. – P. 2102288.

27. Asthma in children and adolescents: the Control'Asma project / A. Licari, G. Ciprandi, G.L. Marseglia [et al.]. – DOI 10.23750/abm.v91i11-S.10295 // Acta Biomed. – 2020. – Vol. 91, N 11S. – P. e2020002.

28. Individualized therapy for persistent asthma in young children / A.M. Fitzpatrick, D.J. Jackson, D.T. Mauger [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.09.028 // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 138, N 6. – P. 1608–1618.e12.

29. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper / Z. Diamant, S. Vijverberg, K. Alving [et al.]. – DOI 10.1111/all.13806 // Allergy. – 2019. – Vol. 74, N 10. – P. 1835–1851.

30. Machine learning to identify pairwise interactions between specific IgE antibodies and their association with asthma: A cross-sectional analysis within a population-based birth cohort / S. Fontanella, C. Frainay, C.S. Murray [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1002691 // PLoS Med. – 2018. – Vol. 15, N 11. – P. e1002691.

31. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma / H. Breiteneder, Y.Q. Peng, I. Agache [et al.]. – DOI 10.1111/all.14582 // Allergy. – 2020. – Vol. 75, N 12. – P. 3039–3068.

32. Markers of differential response to inhaled corticosteroid treatment among children with mild persistent asthma / J.K. Gerald, L.B. Gerald, M.M. Vasquez [et al.]. –

DOI 10.1016/j.jaip.2015.01.023 // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2015. – Vol. 3, N 4. – P. 540–546.e3.

33. Asthma and allergy: unravelling a tangled relationship with a focus on new biomarkers and treatment / P. Rodriguez Del Rio, A.H. Liu, M.P. Borres [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23073881 // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, N 7. – P. 3881.

34. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias / M. Gauthier, K. Chakraborty, T.B. Oriss [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.94580 // JCI Insight. – 2017. – Vol. 2, N 13. – P. e94580.

35. T2-"Low" asthma: overview and management strategies / A.M. Fitzpatrick, B.E. Chipps, F. Holguin, P.G. Woodruff. – DOI 10.1016/j.jaip.2019.11.006 // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2020. – Vol. 8, N 2. – P. 452–463.

36. Characterization of T2-Low and T2-High asthma phenotypes in real-life / F.L. Ricciardolo, A.E. Sprio, A. Baroso [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines9111684 // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, N 11. – P. 1684.

37. Цитокины как биомаркеры эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы / О.В. Скороходкина, М.Р. Хакимова, Г.А. Тимербулатова, Л.М. Фатхутдинова. – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(6).68-75 // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, N 6. – С. 68–75.

38. Detection of IL-9 producing T cells in the PBMCs of allergic asthmatic patients / L. Jia, Y. Wang, J. Li [et al.]. – DOI 10.1186/s12865-017-0220-1 // BMC Immunol. – 2017. – Vol. 18, N 1. – P. 38.

39. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation / H. Hong, S. Liao, F. Chen [et al.]. – DOI 10.1111/all.14526 // Allergy. – 2020. – Vol. 75, N 11. – P. 2794–2804.

40. Kim, D.H. IL-C2s in high definition: decoding the logic of tissue-based immunity / D.H. Kim, S.J. Van Dyken. – DOI 10.1016/j.it.2019.11.003 // Trends Immunol. – 2020. – Vol. 41, N 1. – P. 7–16.

41. Bronchial allergen challenge of patients with atopic asthma triggers an alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) response in the airways epithelium and submucosa / W. Wang,

Y. Li, Z. Lv [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1800709 // *J. Immunol.* – 2018. – Vol. 201, N 8. – P. 2221–2231.

42. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma / C. Pelaia, G. Paoletti, F. Puggioni [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2019.01514 // *Front. Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1514.

43. Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma / Z.I. Komlósi, W. van de Veen, N. Kovács [et al.]. – DOI 10.1016/j.mam.2021.100995 // *Mol. Aspects Med.* – 2022. – Vol. 85. – P. 100995.

44. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA / N.G. Papadopoulos, I. Agache, S. Bavbek [et al.]. – DOI 10.1186/2045-7022-2-21 // *Clin. Transl. Allergy.* – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. 21.

45. T2-high asthma, classified by sputum mRNA expression of IL-4, IL-5, and IL-13, is characterized by eosinophilia and severe phenotype / M. Rijavec, T. Krumpestar, S. Škrat [et al.]. – DOI 10.3390/life11020092 // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. 92.

46. Ahmed, H. Severe asthma in Children -a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019 / H. Ahmed, S. Turner. – DOI 10.1002/ppul.24317 // *Pediatr. Pulmonol.* – 2019. – Vol. 54, N 6. – P. 778–787.

47. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines / C.J. Bossley, L. Fleming, A. Gupta [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2012.01.059 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, N 4. – P. 974–982.e13.

48. IL-17 enhances the migration of B cells during asthma by inducing CXCL13 chemokine production in structural lung cells / R. Al-Kufaidy, A. Vazquez-Tello, A.S. BaHammam [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.07.037 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139, N 2. – P. 696–699.e5.

49. Th-17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17 cytokines during asthma / R. Halwani, A. Sultana, A. Vazquez-Tello [et al.]. – DOI 10.1080/02770903.2017.1283696 // *J. Asthma.* – 2017. – Vol. 54, N 9. – P. 893–904.

50. Sze, E. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma / E. Sze, A. Bhalla, P. Nair. – DOI 10.1111/all.13985 // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, N 2. – P. 311–325.

51. Tsignaling attenuates NLRP3-driven inflammatory responses in severe asthma / E. Theofani, M. Semitekolou, K. Samitas [et al.]. – DOI 10.1111/all.15221 // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77, N 7. – P. 2131–2146.

52. Targeting NLRP3 inflammasome activation in severe asthma / E. Theofani, M. Semitekolou, I. Morianos [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8101615 // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, N 10. – P. 1615.

53. The airway epithelium nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein 3 inflammasome is activated by urban particulate matter / J.A. Hirota, S.A. Hirota, S.M. Warner [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2011.11.033 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, N 4. – P. 1116–1125.e6.

54. Mitochondrial CaMKII inhibition in airway epithelium protects against allergic asthma / S.C. Sebag, O.M. Koval, J.D. Paschke [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.88297 // *JCI Insight*. – 2017. – Vol. 2, N 3. – P. e88297.

55. Sputum transcriptomics reveal upregulation of IL-1 receptor family members in patients with severe asthma / C. Rossios, S. Pavlidis, U. Hoda [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.02.045 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, N 2. – P. 560–570.

56. Saturated fatty acids, obesity, and the nucleotide oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome in asthmatic patients / L.G. Wood, Q. Li, H.A. Scott [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2018.04.037 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, N 1. – P. 305–315.

57. Клинические рекомендации "Ожирение у детей" / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Н.В. Болотова [и др.]. – DOI 10.14341/probl12802 // *Проблемы эндокринологии*. – 2021. – Т. 67, N 5. – С. 67–83.

58. Increased inflammation from childhood to adolescence predicts sleep apnea in boys: A preliminary study / J. Gaines, A.N. Vgontzas, J. Fernandez-Mendoza [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2017.04.011 // *Brain Behav. Immun.* – 2017. – Vol. 64. – P. 259–265.

59. Связь массы тела и артериального давления у детей в возрасте 11 и 15 лет: ретроспективное одномоментное исследование / К.А. Елецкая, Л.С. Намазова-Баранова, Е.В. Кайтукова [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v16i4.2050 // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16, N 4. – С. 211–215.

60. Intra-abdominal fat is related to metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth / L.S. Silveira, P.A. Monteiro, M. Antunes Bde [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2431-13-115 // BMC Pediatr. – 2013. – Vol. 13. – P. 115.

61. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years / A. Afshin, M.H. Forouzanfar, M.B. Reitsma [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1614362 // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, N 1. – P. 13–27.

62. Obesity and overweight // World Health Organization : [site]. – 2021. – 9 June. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 02.07.2023).

63. Visceral fat and arterial stiffness in youth with healthy weight, obesity, and type 2 diabetes / S. Higgins, B.S. Zemel, P.R. Khoury [et al.]. – DOI 10.1111/ijpo.12865 // Pediatr. Obes. – 2022. – Vol. 17, N 4. – P. e12865.

64. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Report on the fourth round of data collection, 2015–2017 // World Health Organization : [site]. – 2021. – 10 May. – URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2021-2495-42251-58349> (дата обращения: 02.07.2023).

65. Влияние висцерального ожирения на секрецию адипокинов эпикардиальными адипоцитами у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Груздева, Д.А. Бородкина, О.Е. Акбашева [и др.]. – DOI 10.26442/terarkh201890104-78 // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, N 10. – С. 71–78.

66. The association between single-child status and risk of abdominal obesity: result from a cross-sectional study of China / D. Gao, Y. Li, Z. Yang [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2021.697047 // Front. Pediatr. – 2021. – Vol. 9. – P. 697047.

67. Simoni, P. Imaging of body composition in Children / P. Simoni, R. Guglielmi, M.P. Aparisi Gómez. – DOI 10.21037/qims.2020.04.06 // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2020. – Vol. 10, N 8. – P. 1661–1671.

68. BMI, total and abdominal fat distribution, and cardiovascular risk factors in school-age Children / O. Gishti, R. Gaillard, B. Durmus [et al.]. – DOI 10.1038/pr.2015.29 // *Pediatr. Res.* – 2015. – Vol. 77, N 5. – P. 710–718.

69. Endotyping pediatric obesity-related asthma: Contribution of anthropometrics, metabolism, nutrients, and CD4+ lymphocytes to pulmonary function / D. Thompson, L.G. Wood, E.J. Williams [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2022.04.033 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 150, N 4. – P. 861–871.

70. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms / R.H. Lustig, D. Collier, C. Kassotis [et al.]. – DOI 10.1016/j.bcp.2022.115012 // *Biochem. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 199. – P. 115012.

71. Chait, A. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease / A. Chait, L.J. den Hartigh. – DOI 10.3389/fcvm.2020.00022 // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 7. – P. 22.

72. Романцова, Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции / Т.И. Романцова. – DOI 10.14341/omet12748 // *Ожирение и метаболизм.* – 2021. – Т. 18, N 3. – С. 282–301.

73. Tchernof, A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update / A. Tchernof, J.P. Després. – DOI 10.1152/physrev.00033.2011 // *Physiol. Rev.* – 2013. – Vol. 93, N 1. – P. 359–404.

74. Effects of androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women / K. Blouin, M. Nadeau, M. Perreault [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2009.03645.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2010. – Vol. 72, N 2. – P. 176–188.

75. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling / M. Borga, J. West, J.D. Bell [et al.]. – DOI 10.1136/jim-2018-000722 // *J. Investig. Med.* – 2018. – Vol. 66, N 5. – P. 1–9.

76. Apigenin inhibits STAT3/CD36 signaling axis and reduces visceral obesity / T. Su, C. Huang, C. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.phrs.2019.104586 // Pharmacol. Res. – 2020. – Vol. 152. – P. 104586.

77. How to best assess abdominal obesity / H. Fang, E. Berg, X. Cheng, W. Shen. – DOI 10.1097/MCO.0000000000000485 // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2018. – Vol. 21, N 5. – P. 360–365.

78. Брель, Н.К. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения / Н.К. Брель, А.Н. Коков, О.В. Груздева. – DOI 10.14341/omet9510 // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, N 4. – С. 3–8.

79. Сусяева, Н.М. Возможности лучевых методов исследования в диагностике висцерального ожирения / Н.М. Сусяева // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, N 5. – С. 121–128.

80. Clinical utility and reproducibility of visceral adipose tissue measurements derived from dual-energy X-ray absorptiometry in White and African American adults / P.T. Katzmarzyk, F.L. Greenway, S.B. Heysfield, C. Bouchard. – DOI 10.1002/oby.20519 // Obesity (Silver Spring). – 2013. – Vol. 21, N 11. – P. 2221–2224.

81. Visceral fat area is the measure of obesity best associated with mobility disability in community dwelling oldest-old Chinese adults / K.Y. Chua, X. Lin, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s12877-021-02226-6 // BMC Geriatr. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 282.

82. Sex differences of visceral fat area and visceral-to-subcutaneous fat ratio for the risk of incident type 2 diabetes mellitus / E.H. Kim, H.K. Kim, M.J. Lee [et al.]. – DOI 10.4093/dmj.2021.0095 // Diabetes Metab. J. – 2022. – Vol. 46, N 3. – P. 486–498.

83. Analyses of body composition charts among younger and older Chinese Children and adolescents aged 5 to 18 years / K.Y. Xiong, H. He, Y.M. Zhang, G.X. Ni. – DOI 10.1186/1471-2458-12-835 // BMC Public. Health. – 2012. – Vol. 12. – P. 835.

84. Патент N 2734336 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 5/053. Способ ранней неинвазивной диагностики метаболических нарушений у детей и подростков : N 2020112469 : заявл. 27.03.2020 : опубл. 15.10.2020, Бюл. N 29 / О.С. Кобякова, Д.В. Подчиненова, Ю.Г. Самойлова [и др.]. – 8 с.

85. Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans / B.J. Klopfenstein, M.S. Kim, C.M. Krisky [et al.]. – DOI 10.1259/bjr/57987644 // Br. J. Radiol. – 2012. – Vol. 85, N 1018. – P. e826–830.

86. The optimal anatomic site for a single slice to estimate the total volume of visceral adipose tissue by using the quantitative computed tomography (QCT) in Chinese population / X. Cheng, Y. Zhang, C. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41430-018-0122-1 // Eur. J. Clin. Nutr. – 2018. – Vol. 72, N 11. – P. 1567–1575.

87. Free-breathing magnetic resonance imaging assessment of body composition in healthy and overweight children: an observational study / K.V. Ly, T. Armstrong, J. Yeh [et al.]. – DOI 10.1097/MPG.0000000000002309 // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2019. – Vol. 68, N 6. – P. 782–787.

88. Body composition by DXA / J.A. Shepherd, B.K. Ng, M.J. Sommer, S.B. Heymsfield. – DOI 10.1016/j.bone.2017.06.010 // Bone. – 2017. – Vol. 104. – P. 101–105.

89. Evaluating body composition in infancy and childhood: a comparison between 4C, QMR, DXA, and ADP / M.E. Heard-Lipsmeyer, H. Hull, C.R. Sims [et al.]. – DOI 10.1111/ijpo.12617 // Pediatr. Obes. – 2020. – Vol. 15, N 6. – P. e12617.

90. Body composition and bone mineral density by Dual Energy X-ray Absorptiometry: Reference values for young Children / I.A. van Beijsterveldt, M. van der Steen, de K.S. Fluiter [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2021.11.010 // Clin. Nutr. – 2022. – Vol. 41, N 1. – P. 71–79.

91. de Silva, M.H. Concordance between body composition indices measured with dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis in obese children in Sri Lanka / M.H. de Silva, R.P. Hewawasam, S. Lekamwasam. – DOI 10.1155/2021/6638057 // Int. J. Pediatr. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6638057.

92. Correlation of visceral adipose tissue measured by lunar prodigy dual X-ray absorptiometry with MRI and CT in older men / A.S. Cheung, C. de Rooy, R. Hoermann [et al.]. – DOI 10.1038/ijo.2016.50 // Int. J. Obes. (Lond.). – 2016. – Vol. 40, N 8. – P. 1325–1328.

93. Quantification of human central adipose tissue depots: an anatomically matched comparison between DXA and MRI / C.D. Crabtree, R.A. LaFountain, P.N. Hyde [et al.]. – DOI 10.18383/j.tom.2019.00018 // Tomography. – 2019. – Vol. 5, N 4. – P. 358–366.

94. Subcutaneous adipose tissue measured by B-Mode ultrasound to assess and monitor obesity and cardio-metabolic risk in children and adolescents / K. Schmid-Zalaudek, B. Brix, M. Sengeis [et al.]. – DOI 10.3390/biology10050449 // Biology (Basel.). – 2021. – Vol. 10, N 5. – P. 449.

95. Ultrasound: Which role in body composition? / A. Bazzocchi, G. Filonzi, F. Ponti [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejrad.2016.04.005 // Eur. J. Radiol. – 2016. – Vol. 85, N 8. – P. 1469–1480.

96. Relationships between direct and indirect measures of central and total adiposity in Children: what are we measuring? / S.J. Bigornia, M.P. LaValley, L.L. Benfield [et al.]. – DOI 10.1002/oby.20400 // Obesity (Silver Spring). – 2013 – Vol. 21, N 10. – P. 2055–2062.

97. International waist circumference percentile cutoffs for central obesity in children and adolescents aged 6 to 18 years / B. Xi, X. Zong, R. Kelishadi [et al.]. – DOI 10.1210/clinem/dgz195 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2020. – Vol. 105, N 4. – P. e1569–1583.

98. Routine clinical measures of adiposity as predictors of visceral fat in adolescence: a population-based magnetic resonance imaging study / K. Goodwin, C. Syme, M. Abrahamowicz [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0079896 // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 11. – P. e79896.

99. Four-site skinfolds thickness percentiles of school Children and adolescents in Turkey / M. Soylu, N. Şensoy, İ. Doğan [et al.]. – DOI 10.1017/S1368980021003323 // Public. Health Nutr. – 2021. – Vol. 24, N 16. – P. 5414–5425.

100. Body composition assessment in mexican children and adolescents. Part 1: comparisons between skinfold-thickness, dual X-ray absorptiometry, air-displacement plethysmography, deuterium oxide dilution, and magnetic resonance imaging with the 4-

C Model / D. Lopez-Gonzalez, J.C. Wells, A. Parra-Carriedo [et al.]. – DOI 10.3390/nu14051073 // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, N 5. – P. 1073.

101. Efficacy of visceral fat estimation by dual bioelectrical impedance analysis in detecting cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes / Y. Omura-Ohata, C. Son, H. Makino [et al.]. – DOI 10.1186/s12933-019-0941-y // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 137.

102. Bioelectrical impedance analysis-an easy tool for quantifying body composition in infancy? / J. Lyons-Reid, L.C. Ward, T. Kenealy, W. Cutfield. – DOI 10.3390/nu12040920 // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, N 4. – P. 920.

103. Интерпретация результатов : руководство для профессионалов // InBody : [сайт]. – URL: <https://inbody-ru.ru/technology/interpretatsiya-rezultatov/> (дата обращения: 02.07.2023).

104. A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents / H. Zamrazilová, P. Hlavatý, L. Dusátková [et al.]. // *Cas. Lek. Cesk.* – 2010. – Vol. 149, N 9. – P. 417–422.

105. Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities / J. Gómez-Ambrosi, I. González-Crespo, V. Catalán [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2017.01.010 // *Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 37, N 2. – P. 580–589.

106. Automated anthropometric phenotyping with novel Kinect-based three-dimensional imaging method: comparison with a reference laser imaging system / L. Soileau, D. Bautista, C. Johnson [et al.]. – DOI 10.1038/ejcn.2015.132 // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 70, N 4. – P. 475–481.

107. Stress, inflammation and metabolic biomarkers are associated with body composition measures in lean, overweight, and obese children and adolescents / E.V. Christaki, P. Pervanidou, I. Papassotiriou [et al.]. – DOI 10.3390/Children9020291 // *Children (Basel.)*. – 2022. – Vol. 9, N 2. – P. 291.

108. Bhatt, S.P. Metabolic alterations and systemic inflammation in overweight/obese Children with obstructive sleep apnea / S.P. Bhatt, R. Guleria, S.K. Kabra. – DOI 10.1371/journal.pone.0252353 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, N 6. – P. e0252353.
109. A comparative analysis of body composition assessment by BIA and DXA in Children with type II and III spinal muscular atrophy / W. Wang, Y. Feng, Q. Long, [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2022.1034894 // Front. Neurol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1034894.
110. Haylett, W.L. Adipocyte-progenitor cell communication that influences adipogenesis / W.L. Haylett, W.F. Ferris. – DOI 10.1007/s00018-019-03256-5 // Cell. Mol. Life Sci. – 2020. – Vol. 77, N 1. – P. 115–128.
111. Russo, L. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity / L. Russo, C.N. Lumeng. – DOI 10.1111/imm.13002 // Immunology. – 2018. – Vol. 155, N 4. – P. 407–417.
112. Schoettl, T. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function / T. Schoettl, I.P. Fischer, S. Ussar. – DOI 10.1242/jeb.162958 // J. Exp. Biol. – 2018. – Vol. 221, Suppl. 1. – P. jeb162958.
113. Sun, K. Extracellular matrix (ECM) and fibrosis in adipose tissue: overview and perspectives / K. Sun, X. Li, P.E. Scherer. – DOI 10.1002/cphy.c220020 // Compr. Physiol. – 2023. – Vol. – Vol. 13, N 1. – P. 4387–4407.
114. Adipose tissue extracellular matrix remodeling in response to dietary patterns and exercise: molecular landscape, mechanistic insights, and therapeutic approaches / I.V. de Sousa Neto, J.L. Durigan, A.S. da Silva, R. de Cássia Marqueti. – DOI 10.3390/biology11050765 // Biology (Basel.). – 2022. – Vol. 11, N 5. – P. 765.
115. Kawai, T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M.V. Autieri, R. Scalia. – DOI 10.1152/ajpcell.00379.2020 // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2021. – Vol. 320, N 3. – P. C375–C391.
116. CD4⁺ Th2 cells are directly regulated by IL-10 during allergic airway inflammation / S.M. Coomes, Y. Kannan, V.S. Pelly [et al.]. – DOI 10.1038/mi.2016.47 // Mucosal. Immunol. – 2017. – Vol. 10, N 1. – P. 150–161.

117. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus / M.S. Burhans, D.K. Hagman, J.N. Kuzma [et al.]. – DOI 10.1002/cphy.c170040 // *Compr. Physiol.* – 2018. – Vol. 9, N 1. – P. 1–58.
118. Visceral obesity and its shared role in cancer and cardiovascular disease: a scoping review of the pathophysiology and pharmacological treatments / E. Aparecida Silveira, G. Vaseghi, A.S. de Carvalho Santos [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21239042 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 23. – P. 9042.
119. Macrophage HIF-1 α mediates obesity-related adipose tissue dysfunction via interleukin-1 receptor-associated kinase M / J.M. Poblete, M.N. Ballinger, S. Bao, [et al.]. – DOI 10.1152/ajpendo.00174.2019 // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 318, N 5. – P. E689–E700.
120. Adipose Tissue in Health and Disease / F.I. Corona-Meraz, J.A. Robles-De Anda, P.M. Madrigal-Ruiz [et al.]. – DOI 10.5772/intechopen.90559 // *Obesity* / ed. H. Çakmur. – IntechOpen, 2020. – 96 p. – ISBN 978-1-78985-885-3.
121. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response / M. Pasarica, O.R. Sereda, L.M. Redman [et al.]. – DOI 10.2337/db08-1098 // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, N 3. – P. 718–725.
122. Scalia, R. The microcirculation in adipose tissue inflammation / R. Scalia. – DOI 10.1007/s11154-013-9236-x // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 69–76.
123. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications / M. Longo, F. Zatterale, J. Naderi [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20092358 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N 9. – P. 2358.
124. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity / H.E. Kunz, C.R. Hart, K.J. Gries [et al.]. – DOI 10.1152/ajpendo.00070.2021 // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 321, N 1. – P. E105–E121.

125. Polarization of macrophages in human adipose tissue is related to the fatty acid spectrum in membrane phospholipids / R. Poledne, H. Malinska, H. Kubatova [et al.]. – DOI 10.3390/nu12010008 // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 12, N 1. – P. 8.
126. Li, Y. A review on the biology and properties of adipose tissue macrophages involved in adipose tissue physiological and pathophysiological processes / Y. Li, K. Yun, R. Mu. – DOI 10.1186/s12944-020-01342-3 // *Lipids Health Dis.* – 2020. – Vol. 19, N 1. – P. 164.
127. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases / X. Li, Y. Ren, K. Chang [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1153915 // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1153915.
128. Dynamic, M2-like remodeling phenotypes of CD11c+ adipose tissue macrophages during high-fat diet-induced obesity in mice / M.E. Shaul, G. Bennett, K.J. Strissel [et al.]. – DOI 10.2337/db09-1402 // *Diabetes*. – 2010 – Vol. 59, N 5. – P. 1171–1181.
129. Sica, A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas / A. Sica, A. Mantovani. – DOI 10.1172/JCI59643 // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, N 3. – P. 787–795.
130. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice / I. Murano, G. Barbatelli, V. Parisani [et al.]. – DOI 10.1194/jlr.M800019-JLR200 // *J. Lipid. Res.* – 2008. – Vol. 49, N 7. – P. 1562–1568.
131. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity / R. Cencello, J. Tordjman, C. Poitou [et al.]. – DOI 10.2337/db06-0133 // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, N 6. – P. 1554–1561.
132. Fat depot-specific characteristics are retained in strains derived from single human preadipocytes / T. Tchkonja, N. Giorgadze, T. Pirtskhalava [et al.]. – DOI 10.2337/db06-0540 // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55, N 9. – P. 2571–2578.
133. Body composition, inflammation, and 5-year outcomes in colon cancer / C.A. Fleming, E.P. O'Connell, R.G. Kavanagh [et al.]. – DOI

10.1001/jamanetworkopen.2021.15274 // JAMA Netw. Open. – 2021. – Vol. 4, N 8. – P. e2115274.

134. Engin, A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation / A. Engin. – DOI 10.1007/978-3-319-48382-5_9 // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 960. – P. 221–245.

135. Regional adiposity and markers of inflammation in pre-school age Children / K.Z. Delaney, C.A. Vanstone, H.A. Weiler, S. Santosa. – DOI 10.1038/s41598-018-33054-1 // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 15204.

136. Early childhood fat tissue changes-adipocyte morphometry, collagen deposition, and expression of CD163+ Cells in subcutaneous and visceral adipose tissue of male children / R. Mujkić, D. Šnajder Mujkić, I. IL-ić [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph18073627 // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2021. – Vol. 18, N 7. – P. 3627.

137. The portal theory supported by venous drainage-selective fat transplantation / J.M. Rytka, S. Wueest, E.J. Schoenle, D. Konrad. – DOI 10.2337/db10-0697 // Diabetes. – 2011. – Vol. 60, N 1. – P. 56–63.

138. Asthma and obesity: two diseases on the rise and bridged by inflammation / M. Bantulà, J. Roca-Ferrer, E. Arismendi, C. Picado. – DOI 10.3390/jcm10020169 // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. – Vol. 10, N 2. – P. 169.

139. Wu, K.K. NLRP3 inflammasome activation in adipose tissues and its implications on metabolic diseases / K.K. Wu, S.W. Cheung, K.K. Cheng. – DOI 10.3390/ijms21114184 // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, N 11. – P. 4184.

140. Ainsliadimer C, a disesquiterpenoid isolated from *Ainsliaea macrocephala*, ameliorates inflammatory responses in adipose tissue via Sirtuin 1-NLRP3 inflammasome axis / C. Chen, Y.M. Ren, J.Z. Zhu [et al.]. – DOI 10.1038/s41401-021-00797-z // Acta Pharmacol. Sin. – 2022. – Vol. 43, N 7. – P. 1780–1792.

141. Adipocyte-derived versican and macrophage-derived biglycan control adipose tissue inflammation in obesity / C.Y. Han, I. Kang, I.A. Harten [et al.]. – DOI 10.1016/j.celrep.2020.107818 // Cell. Rep. – 2020. – Vol. 31, N 13. – P. 107818.

142. Enhanced biglycan gene expression in the adipose tissues of obese women and its association with obesity-related genes and metabolic parameters / J. Kim, S.K. Lee, J.M. Shin [et al.]. – DOI 10.1038/srep30609 // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 30609.
143. Biglycan is a new high-affinity ligand for CD14 in macrophages / H. Roedig, M.V. Nastase, H. Frey [et al.]. – DOI 10.1016/j.matbio.2018.05.006 // *Matrix. Biol.* – 2019. – Vol. 77. – P. 4–22.
144. Innate immune cells in the adipose tissue in health and metabolic disease / Z. Michailidou, M. Gomez-Salazar, V.I. Alexaki. – DOI 10.1159/000515117 // *J. Innate Immun.* – 2022. – Vol. 14, N 1. – P. 4–30.
145. Misawa, T. IL-C2s and adipose tissue homeostasis: progress to date and the road ahead / T. Misawa, M. Wagner, S. Koyasu. – DOI 10.3389/fimmu.2022.876029 // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 876029.
146. A stromal cell niche sustains IL-C2-mediated type-2 conditioning in adipose tissue / B.M. Rana, E. Jou, J.L. Barlow [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20190689 // *J. Exp. Med.* – 2019. – Vol. 216, N 9. – P. 1999–2009.
147. Innate immune system orchestrates metabolic homeostasis and dysfunction in visceral adipose tissue during obesity / Y. Zhen, W. Shu, X. Hou, Y. Wang. – DOI 10.3389/fimmu.2021.702835 // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 702835.
148. Regulatory roles of invariant natural killer t cells in adipose tissue inflammation: defenders against obesity-induced metabolic complications / Y.J. Park, J. Park, J.Y. Huh [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01311 // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1311.
149. A novel function of adipocytes in lipid antigen presentation to iNKT cells / J.Y. Huh, J.I. Kim, Y.J. Park [et al.]. – DOI 10.1128/MCB.00552-12 // *Mol. Cell. Biol.* – 2013. – Vol. 33, N 2. – P. 328–339.
150. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production / L. Lynch, M. Nowak, B. Varghese [et al.]. – DOI 10.1016/j.immuni.2012.06.016 // *Immunity.* – 2012. – Vol. 37, N 3. – P. 574–587.

151. Activation of natural killer T cells promotes M2 Macrophage polarization in adipose tissue and improves systemic glucose tolerance via interleukin-4 (IL-4)/STAT6 protein signaling axis in obesity / Y. Ji, S. Sun, A. Xu [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M112.350066 // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, N 17. – P. 13561–13571.
152. Activation of invariant natural killer T cells stimulates adipose tissue remodeling via adipocyte death and birth in obesity / J. Park, J.Y. Huh, J. Oh [et al.]. – DOI 10.1101/gad.329557.119 // *Genes. Dev.* – 2019. – Vol. 33, N 23/24. – P. 1657–1672.
153. Subcutaneous administration of α -GalCer activates iNKT10 cells to promote M2 macrophage polarization and ameliorates chronic inflammation of obese adipose tissue / D. Chen, H. Zhao, X. Gao [et al.]. – DOI 10.1016/j.intimp.2019.105948 // *Int. Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 77. – P. 105948.
154. Long-term effect of asthma on the development of obesity among adults: an international cohort study, ECRHS / S. Moitra, A.E. Carsin, M.J. Abramson [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2021-217867 // *Thorax.* – 2023. – Vol. 78, N 2. – P. 128–135.
155. Бронхиальная астма и ожирение у детей: что мы знаем? / Г.А. Новик, Е.Г. Халева, С.Г. Макарова, М.В. Жданова. – DOI 10.20538/1682-0363-2019-3-183-191 // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2019. – Т. 18, N 3. – С. 183–191.
156. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 Children / X. Deng, J. Ma, Y. Yuan [et al.]. – DOI 10.1111/ijpo.12532 // *Pediatr. Obes.* – 2019. – Vol. 14, N 9. – P. e12532.
157. Childhood patterns of overweight and wheeze and subsequent risk of current asthma and obesity in adolescence / I.M. Aris, J.E. Sordillo, S.L. Rifas-Shiman [et al.]. – DOI 10.1111/ppe.12760 // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 35, N 5. – P. 569–577.
158. Early childhood weight status in relation to asthma development in high-risk Children / Z. Zhang, H.J. Lai, K.A. Roberg [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2010.09.011 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, N 6. – P. 1157–1162.

159. Hay, C. The impact of obesity on immune function in pediatric asthma / C. Hay, S.E. Henrickson. – DOI 10.1097/ACI.0000000000000725 // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 21, N 2. – P. 202–215.
160. Impact of obesity on asthma morbidity during a hospitalization / E. Gross, D.S. Lee, A. Hotz [et al.]. – DOI 10.1542/hpeds.2017-0265 // *Hosp. Pediatr.* – 2018. – Vol. 8, N 9. – P. 538–546.
161. Burden of obesity on pediatric in patients with acute asthma exacerbation in the united states / Y. Okubo, K. Nochioka, H. Hataya [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2016.06.004 // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2016. – Vol. 4, N 6. – P. 1227–1231.
162. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза / Т.Н. Маркова, Д.С. Фомина, А.А. Костенко, Е.Н. Бобрикова. – DOI 10.17116/profmed202023041126 // *Профилактическая медицина.* – 2020. – Т. 23, N 4. – С. 126–132.
163. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study / M.J. Kasteleyn, T.N. Bonten, R. de Mutsert [et al.]. – DOI 10.1186/s12931-017-0684-9 // *Respir. Res.* – 2017. – Vol. 18, N 1. – P. 205.
164. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation / H.A. Periyalil, L.G. Wood, T.A. Wright [et al.]. – DOI 10.1111/cea.13109 // *Clin. Exp. Allergy.* – 2018. – Vol. 48, N 6. – P. 641–649.
165. Specific macrophage subsets accumulate in human subcutaneous and omental fat depots during obesity / A. Girón-Ulloa, E. González-Domínguez, R.S. Klimek [et al.]. – DOI 10.1111/imcb.12380 // *Immunol. Cell. Biol.* – 2020. – Vol. 98, N 10. – P. 868–882.
166. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response / E.D. Telenga, S.W. Tideman, H.A. Kerstjens [et al.]. – DOI 10.1111/j.1398-9995.2012.02855.x // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67, N 8. – P. 1060–1068.

167. Yamasaki, A. Neutrophils and asthma / A. Yamasaki, R. Okazaki, T. Harada. – DOI 10.3390/diagnostics12051175 // *Diagnostics*. (Basel). – 2022. – Vol. 12, N 5. – P. 1175.
168. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts / M.C. Peters, K.W. McGrath, G.A. Hawkins [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(16)30048-0 // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, N 7. – P. 574–584.
169. Serum IL-6: A biomarker in childhood asthma? / D.J. Jackson, L.B. Bacharier, A. Calatroni [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.01.021 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145, N 6. – P. 1701–1704.e3.
170. Interleukin (IL)-6 directs the differentiation of IL-4-producing CD4+ T cells / M. Rincón, J. Anguita, T. Nakamura [et al.]. – DOI 10.1084/jem.185.3.461 // *J. Exp. Med.* – 1997. – Vol. 185, N 3. – P. 461–469.
171. Rincon, M. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases / M. Rincon, C.G. Irvin. – DOI 10.7150/ijbs.4874 // *Int. J. Biol. Sci.* – 2012. – Vol. 8, N 9. – P. 1281–1290.
172. IL-8 gene expression and bronchial asthma phenotypes in Children / M. Hodeib, G. Taha, M. Mohamed [et al.]. // *Egypt. J. Immunol.* – 2021. – Vol. 28, N 3. – P. 138–144.
173. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity / H.Y. Kim, H.J. Lee, Y.J. Chang [et al.]. – DOI 10.1038/nm.3423 // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 54–61.
174. Pediatric obesity and severe asthma: Targeting pathways driving inflammation / M. Di Cicco, M. Ghezzi, A. Kantar [et al.]. – DOI 10.1016/j.phrs.2023.106658 // *Pharmacol. Res.* – 2023. – Vol. 188. – P. 106658.
175. IL-17A synergistically stimulates TNF- α -induced IL-8 production in human airway epithelial cells: A potential role in amplifying airway inflammation / K. Honda, H. Wada, M. Nakamura [et al.]. – DOI 10.1080/01902148.2016.1190796 // *Exp. Lung. Res.* – 2016. – Vol. 42, N 4. – P. 205–216.

176. ГОСТ Р 52379–2005. Надлежащая клиническая практика : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 года N 232-ст : введен впервые : дата введения 2006-01-04 / подготовлен Ассоциацией международных фармацевтических производителей (АИРМ) [и др.]. – Москва : Стандартинформ, 2006. – 39 с.

177. Определение объема выборки / В.В. Лихванцев, М.Я. Ядгаров, Л.Б. Берикашвили [и др.]. – DOI 10.17116/anaesthesiology202006177 // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2020. – N 6. – С. 77–86.

178. Васюкова, О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза / О.В. Васюкова. – DOI 10.14341/omet10170 // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, N 1. – С. 70–73.

179. Письмо Минобрнауки России от 12.04.2012 N 06-731 "О формировании культуры здорового питания обучающихся, воспитанников" (вместе с "Методическими рекомендациями "Формирование культуры здорового питания обучающихся, воспитанников") // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_128557/ (дата обращения: 02.07.2023).

180. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD / C. Doo, M. Bafadhel, S. Siddiqui [et al.]. – DOI 10.1378/chest.09-3058 // Chest. – 2010. – Vol. 138, N 5. – P. 1140–1147.

181. Просекова, Е.В. Оценка системы интерлейкина-17 у детей с аллергической бронхиальной астмой / Е.В. Просекова, А.И. Турянская, В.А. Сабыныч. – DOI 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.37-40 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – N 4. – С. 37–40.

182. Итоги выборочного наблюдения рациона питания населения в 2018 году // Федеральная служба государственной статистики : [сайт]. – URL: https://rosstat.gov.ru/itog_inspect (дата обращения: 02.07.2023).

183. Оценка распространённости избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре / О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова, Л.И. Каткова. – DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113 // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, N 4. – С. 106–113.

184. МР 2.4.5.0107-15. 2.4.5. Гигиена. Гигиена детей и подростков. Детское питание. Организация питания детей дошкольного и школьного возраста в организованных коллективах. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 12.11.2015) // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_196729/ (дата обращения: 02.07.2023).

185. МР 2.4.0179-20. 2.4. Гигиена детей и подростков. Рекомендации по организации питания обучающихся общеобразовательных организаций. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18.05.2020) // КонсультантПлюс : [сайт]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354776/ (дата обращения: 02.07.2023).

186. Савина, А.А. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19 / А.А. Савина, С.И. Фейгинова. – DOI 10.21045/2071-5021-2022-68-5-4 // Социальные аспекты здоровья населения. – 2022. – Т. 68, N 5. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1414/30/lang,ru/> (дата обращения: 30.06.2023).

187. Характеристика физического развития и режима питания школьников Воронежа / И.Э. Есауленко, Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова, О.В. Минакова // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, N 4. – С. 85–92.

188. Регулярное питание в школе как фактор физического развития детей и подростков: результаты когортного исследования / И.Э. Есауленко, Т.Л. Настаушева, О.А. Жданова [и др.]. – DOI 10.15690/vsp.v15i4.1587 // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, N 4. – С. 364–370.

189. Lee, E.Y. Epidemic obesity in Children and adolescents: risk factors and prevention / E.Y. Lee, K.H. Yoon. – DOI 10.1007/s11684-018-0640-1 // *Front. Med.* – 2018. – Vol. 12, N 6. – P. 658–666.
190. Боровкова, М.Г. Анализ питания детей школьного возраста / М.Г. Боровкова, Л.А. Николаева. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-4-148-154 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2021. – Т. 66, N 4. – С. 148–154.
191. Prevalence of asthma symptoms and association with obesity, sedentary lifestyle and sociodemographic factors: data from the Hellenic National Action Plan for the assessment, prevention and treatment of childhood obesity (MIS301205) / F. Karachaliou, E. Vlachopapadopoulou, T. Psaltopoulou [et al.]. – DOI 10.1080/02770903.2018.1541356 // *J. Asthma.* – 2020. – Vol. 57, N 1. – P. 55–61.
192. Obesity is associated with sustained symptomatology and unique inflammatory features in children with asthma / A.M. Fitzpatrick, A.D. Mutic, A.F. Mohammad [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaip.2021.10.020 // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2022. – Vol. 10, N 3. – P. 815–826.e2.
193. Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество контроля бронхиальной астмы у детей, проживающих в Московской области / Т.А. Бокова, Д.А. Карташова, Е.В. Троицкая, Р.М. Будзинский. – DOI 10.17116/profmed20222502132 // *Профилактическая медицина.* – 2022. – Т. 25, N 2. – С. 32–36.
194. Информационная технология "Региональный регистр бронхиальной астмы у детей" / Л.Ю. Попова, О.В. Воляник, Т.В. Вивтаненко [и др.]. – DOI 10.31550/1727-2378-2019-164-9-51-54 // *Доктор.Ру.* – 2019. – N 9. – С. 51–54.
195. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study / L. García-Marcos, M.I. Asher, N. Pearce [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.02866-2021 // *Eur. Respir J.* – 2022. – Vol. 60, N 3. – P. 2102866.
196. Ячейкина, Н.А. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением / Н.А. Ячейкина, И.Л. Алимова, Е.В. Плутенко. – DOI 10.37903/vsgma.2021.2.26 // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2021. – Т. 20, N 2. – С. 188–195.

197. Features of severe asthma in school-age Children: Atopy and increased exhaled nitric oxide / A.M. Fitzpatrick, B.M. Gaston, S.C. Erzurum [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2006.08.019 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, N 6. – P. 1218–1225.
198. Induced sputum cell count and cytokine profile in atopic and non-atopic Children with asthma / G. Vizmanos-Lamotte, A. Moreno-Galdó, X. Muñoz [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.22769 // *Pediatr. Pulmonol.* – 2013. – Vol. 48, N 11. – P. 1062–1069.
199. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma / D.K. Chu, A. Al-Garawi, A. Llop-Guevara [et al.]. – DOI 10.1186/s13223-015-0081-1 // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 11, N 1. – P. 14.
200. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity / A.C. Nicolucci, M.P. Hume, I. Martínez [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2017.05.055 // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153, N 3. – P. 711–722.
201. Effect of low- versus high-intensity exercise training on biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in adolescents with obesity: a 6-month randomized exercise intervention study / T.R. Tenório, P.B. Balagopal, L.B. Andersen [et al.]. – DOI 10.1123/pes.2017-0067 // *Pediatr. Exerc. Sci.* – 2018. – Vol. 30, N 1. – P. 96–105.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(обязательное)

Анкета «Оценка акушерского анамнеза, фактического питания и астмподобных
СИМПТОМОВ»

ФИО ребёнка _____
класс _____

I. Фактическое питание детей и акушерский анамнез

1. Рост ребёнка (см) _____ 2. Вес ребёнка (кг)

3. Дата рождения ребёнка _____
Пример: 7 января 2020г.

4. Наличие острых/хронических заболеваний (заполните в ответ заболевания, которые имеет Ваш ребёнок) _____

5. Количество беременностей
(Отметьте только один квадрат)

- одна
 две
 три
 четыре
 пять
 более пяти

6. От какой беременности рожден ребёнок? (Отметьте только один квадрат)

- от первой
 от второй
 от третьей
 от четвертой
 от пятой
 от пятой и более

7. Масса тела матери до беременности (Отметьте только один квадрат)

- Менее 50 кг
 50 - 60 кг
 60 - 70 кг
 80 - 90 кг
 90 - 100 кг
 Более 100 кг

8. Прибавка веса к началу родов
(Отметьте только один квадрат)

- + 7–9 кг
 + 9–11 кг
 + 11–13 кг
 + 13–15 кг
 + 15–17кг
 более 17 кг

9. В результате скрининга новорожденного были обнаружены риски развития патологий?
(Отметьте только один квадрат)

- Врожденный гипотиреоз
 Фенилкетонурия
 Муковисцидоз
 Аденогенитальный синдром
 Галактоземия

10. Чем закончились предыдущие беременности
(Отметьте только один квадрат)

- Выкидыш
 Прерывание беременности по медицинским показаниям
 Прерывание беременности по личным причинам

- Мертворождение
 Осложнений не отмечалось

11. Применялось ли ЭКО?

- Да
 Нет

12. Была ли угроза выкидыша? (Если да, указать в какой половине - первой половины или второй) (*Отметьте только один квадрат*)

- Да (в первой половине)
 Да (во второй половине)
 Нет

13. Родоразрешение (во сколько недель роды)

(*Отметьте только один квадрат*)

- Своевременные (от 38 до 42 недель)
 Преждевременные (менее 38 недель)
 Поздние (более 42 недель)

14. Роды:

- Естественные
 Путем кесарева сечения

15. Применение во время беременности медикаментов, в том числе гормонотерапия

Медикаменты: препараты йода (йодомарин, йодбаланс и т.д.), поливитаминные комплексы, гормональные препараты, фолиевая кислота, метипред и т.д

- Да
 Нет

16. Масса ребёнка при рождении (г)

(*Отметьте только один квадрат*)

- менее 2000 г
 от 2000 до 3900 г
 4000 г и более

17. Как Вы оцениваете значение питания для здоровья вашего ребенка?

- Высокое (здоровье ребенка зависит от его питания)
 Низкое (здоровье ребенка не зависит от питания)

18. Пол

- Мужской Женский

19. Какие основные приемы пищи присутствуют в режиме дня Вашего ребенка, в том числе считая приемы пищи в школе?

Несколько вариантов ответа.

Отметьте все подходящие варианты

- Завтрак
 Второй завтрак
 Обед
 Полдник
 Ужин

20. Можно ли сказать, что Ваш ребенок обычно питается в одно и то же время в будние дни? (*Отметьте только один квадрат*)

- Да, ребенок питается в одно и то же время всегда
 Почти всегда питается в одно и то же время
 Нет, ребенок питается в разное время

21. Какие проблемы, связанные с питанием ребенка, у Вас возникают?

Несколько вариантов ответа.

Отметьте все подходящие варианты

- Нехватка времени для приготовления пищи дома
 Недостаток знаний о том, каким должно быть питание ребенка
 Нет условий для того, чтобы контролировать питание ребенка в течение дня
 Недостаточно средств для того, чтобы обеспечить рациональное питание ребенка
 Отсутствие единого понимания у всех членов семьи, каким должно быть правильное питание у ребенка (кто-то из взрослых разрешает есть сладости, кто-то запрещает и т.д.)
 Ребенок не соблюдает режим питания - ест тогда, когда захочет, ест менее 3-х раз в день, заменяет основные приемы пищи перекусами
 Ребенок не умеет вести себя за столом
 Ребенок "увлекается" сладкими, острыми, жирными продуктами с высоким содержанием калорий:

сладости, чипсы, сэндвичи или бутерброды, газированные напитки, сухарики и т.д.

- Ребенок отказывается от полезных продуктов и блюд (овощи и фрукты)
- Проблем нет

22. Какие привычки и правила поведения за столом сформированы у Вашего ребенка и как часто они проявляются?

Несколько вариантов ответа.

Отметьте все подходящие варианты

- Ест в одно и то же время - не нужно заставлять вовремя позавтракать, пообедать и т.д.
- Моет руки перед едой без напоминаний
- Ест небольшими кусочками, не торопясь
- Моет ягоды, фрукты, овощи перед тем, как их съесть
- Читает книгу во время еды
- Смотрит телевизор во время еды
- Ест быстро, глотает большие куски

23. Ужинает ли Ваш ребенок и в какое время?

(Отметьте только один квадрат)

- Перед сном
- За 1 час до сна
- Не ужинает
- Ужинает в разное время

24. Как часто Ваш ребенок употребляет следующие продукты, блюда и напитки?
Отметьте только один квадрат в каждом ряду

| | Каждый или почти каждый день | Несколько раз в неделю | Реже 1 раза в неделю | Не ест совсем |
|--|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Каши (любые – овсяная, гречневая, рисовая и т.д.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Супы любые | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Кисломолочные продукты (ряженка, кефир, йогурт и т.д.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Творог/творожки, блюда из творога | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Свежие фрукты | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Свежие овощи и салаты из свежих овощей | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Хлеб,булка | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Мясные блюда | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Рыбные блюда | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Яйца и блюда из яиц | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Колбаса/сосиски | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Чипсы | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Сухарики в пакетиках | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Чизбургеры, бутерброды, фастфуд | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Леденцы | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Шоколад, конфеты | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Пирожные, торты, кондитерские изделия | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Чай | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Молоко | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Какао | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Сок/морс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Компот/кисель | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Сладкая газированная вода (пепси-кола и т.д.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | |

25. Говорите ли Вы с Вашим ребенком о пользе той или иной пищи, о витаминах, содержащихся в разных продуктах? (*Отметьте только один квадрат*)

- Да, постоянно
- Нет, не хватает времени
- Иногда

26. Как Вы оцениваете вес своего ребенка (в соответствии с возрастом)? (*Отметьте только один квадрат*)

- Оптимальный
- Дефицит веса
- Большой
- Незначительный
- Избыточный вес

27. Как Вы расцениваете свое участие в рациональном питании Вашего ребенка? (*Отметьте только один квадрат*)

- Оптимальное
- Достаточное
- Недостаточное
- Даю кушать то, что есть дома

II. Астмалюбоые симптомы

28. У вашего ребенка были эпизоды свистящего дыхания или одышки в прошлом?

- Да
- Нет

29. Вашему ребенку когда-нибудь ставили диагноз «бронхиальная астма»

- Да
- Нет

30. Случалось ли, что у вашего ребенка появлялось свистящее дыхание или одышка после физической нагрузки за последние 12 месяцев?

- Да
- Нет

31. За последние 12 месяцев беспокоил ли вашего ребенка кашель во время сна? (исключая кашель, связанный с ОРЗ)

- Да
- Нет

III. Фактическое питание ребенка !!! Заполняет ребенок!!!

32. Сколько раз в день вы принимаете пищу?

(*Отметьте только один квадрат*)

- 3-4 раза
- 2-3 раза
- Один раз
- 5 раз и более

33. За сколько часов до сна принимаете пищу?

(Отметьте только один квадрат)

- Не ужинаю
- Более, чем 2 часа
- 2 часа и менее

34. Сколько кусков (чайных ложек) сахара Вы обычно потребляете за день с чаем или кофе?

Отметьте только один квадрат

- 0 кусков
- 1–5 кусков
- 6–9 кусков
- 10 кусков и более

35. Как часто Вы пьете компоты и сладкие газированные напитки (фанту, пепси-колу и др.)?

Отметьте только один квадрат

- Никогда
- Раз в неделю и реже
- 2-3 раза в неделю
- 4-6 раз в неделю
- Несколько раз в неделю

36. Добавляете ли Вы соль в уже приготовленную пищу?

Отметьте только один квадрат

- Нет, никогда
- Да, иногда
- Да, обычно

37. На каком жире у Вас дома обычно жарят пищу?

Отметьте только один квадрат

- Не жарю
- Растительное масло
- Маргарин
- Сливочное масло
- Животный жир (говяжий, бараний)
- На всех жирах

38. Как часто вы едите овощи и фрукты?

Отметьте только один квадрат

- Несколько раз в день
- 4-6 раз в неделю
- 2-3 раза в неделю
- 1 раз в неделю и реже
- Никогда

39. Чем Вы дома преимущественно заправляете салаты?

Отметьте только один квадрат

- Ничем
- Растительное масло
- Сметана
- Майонез
- Всем

40. Сколько яиц Вы обычно съедаете в неделю, включая яйца, используемые для приготовления пищи?

Отметьте только один квадрат

- До 3
- 3-4
- 5 и более

ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(рекомендуемое)

Результаты анализа анкет

Таблица Б.1 – Данные анамнеза (блок «акушерский анамнеза») детей 7–11 лет, n (%)

| Вопросы | Ответы | 7–11 лет, n = 198 |
|---|--------------------|-------------------|
| «Количество беременностей?» | «одна» | 40 (20,2 %) |
| | «две» | 72 (36,9 %) |
| | «три» | 36 (18,2 %) |
| | «четыре» | 26 (13,1 %) |
| | «пять» | 16 (8,1 %) |
| | «более пяти» | 7 (3,5 %) |
| «От какой беременности рожден ребенок?» | «от первой» | 86 (43,4 %) |
| | «от второй» | 66 (33,3 %) |
| | «от третьей» | 25 (12,6 %) |
| | «от четвертой» | 10 (5,1 %) |
| | «от пятой» | 7 (3,5 %) |
| | «от пятой и более» | 4 (2,0 %) |
| «Масса тела матери до беременности?» | «менее 50 кг» | 23 (11,6 %) |
| | «50–60 кг» | 96 (48,5 %) |
| | «60–70 кг» | 59 (29,8 %) |
| | «80–90 кг» | 16 (8,1 %) |
| | «90–100 кг» | 2 (1,0 %) |
| | «более 100 кг» | 2 (1,0 %) |
| «Прибавка веса к началу родов?» | «+ 7–9 кг» | 60 (30,3 %) |
| | «+ 9–11 кг» | 45 (22,7 %) |
| | «+ 11–13 кг» | 27 (13,6 %) |
| | «+ 13–15 кг» | 34 (17,2 %) |
| | «+ 15–17 кг» | 17 (8,6 %) |
| | «более 17 кг» | 15 (7,6 %) |

Продолжение таблицы Б.1

| Вопросы | Ответы | 7–11 лет, n = 198 |
|---|---|-------------------|
| «В результате скрининга новорожденного были обнаружены риски развития патологий?» | «врожденный гипотиреоз» | 1 (0,5 %) |
| | «фенилкетонурия» | 0 (0,0 %) |
| | «муковисцидоз» | 0 (0,0 %) |
| | «адреногенитальный синдром» | 0 (0,0 %) |
| | «галактоземия» | 2 (1 %) |
| «Чем закончились предыдущие беременности?» | «выкидыш» | 11 (5,6 %) |
| | «прерывание беременности по медицинским показаниям» | 11 (5,6 %) |
| | «прерывание беременности по личным причинам» | 30 (15,2 %) |
| | «мертворождение» | 0 (0 %) |
| | «осложнений не отмечалось» | 146 (73,7 %) |
| «Применялось ли ЭКО?» | «да» | 5 (2,5 %) |
| | «нет» | 193 (97,5 %) |
| «Была ли угроза выкидыша?» | «да (в первой половине)» | 35 (17,7 %) |
| | «да (во второй половине)» | 16 (8,1 %) |
| | «нет» | 147 (74,2 %) |
| «Родоразрешение» | «своевременные (от 38 до 42 недель)» | 182 (91,9 %) |
| | «преждевременные (менее 38 недель)» | 11 (5,6 %) |
| | «поздние (более 42 недель)» | 5 (2,5 %) |
| «Роды» | «естественные» | 156 (78,8 %) |
| | «путем кесарева сечения» | 42 (21,2 %) |
| «Применение во время беременности медикаментов, в том числе гормонотерапия?» | «да» | 152 (76,8 %) |
| | «нет» | 45 (22,7 %) |
| «Масса ребенка при рождении» | «менее 2000 г» | 1 (0,5 %) |
| | «от 2000 до 3900 г» | 167 (84,3 %) |
| | «4000 г и более» | 30 (15,2 %) |

Таблица Б.2 – Данные анамнеза (блок «фактическое питание») детей 7–11 лет, n (%)

| Вопросы | Ответы | 7–11 лет, n = 198 |
|---|---|-------------------|
| «Как Вы оцениваете значение питания для здоровья вашего ребенка?» | «высокое» | 193 (97,5 %) |
| | «низкое» | 5 (2,5 %) |
| «Какие основные приемы пищи присутствуют в режиме дня Вашего ребенка, в том числе считая приемы пищи в школе?» (допустимо несколько вариантов ответа) | «завтрак» | 175 (88,4 %) |
| | «второй завтрак» | 73 (36,9 %) |
| | «обед» | 188 (94,9 %) |
| | «полдник» | 95 (48,0 %) |
| | «ужин» | 183 (92,4 %) |
| «Можно ли сказать, что Ваш ребенок обычно питается в одно и то же время в будние дни?» | «да, ребенок питается в одно и то же время всегда» | 18 (9,1 %) |
| | «почти всегда питается в одно и то же время» | 131 (66,2 %) |
| | «нет, ребенок питается в разное время» | 51 (25,8 %) |
| «Какие проблемы, связанные с питанием ребенка, у Вас возникают?» (допустимо несколько вариантов ответа) | «нехватка времени для приготовления пищи дома» | 8 (4,0 %) |
| | «недостаток знаний о том, каким должно быть питание ребенка» | 9 (4,5 %) |
| | «нет условий для того, чтобы контролировать питание ребенка в течение дня» | 48 (24,2 %) |
| | «недостаточно средств для того, чтобы обеспечить рациональное питание ребенка» | 2 (1,0 %) |
| | «отсутствие единого понимания у всех членов семьи, каким должно быть правильное питание у ребенка (кто-то из взрослых разрешает есть сладости, кто-то запрещает и т.д.)» | 34 (17,2 %) |
| | «ребенок не соблюдает режим питания - ест тогда, когда захочет, ест менее 3 раз в день, заменяет основные приемы пищи перекусами» | 44 (22,2 %) |
| | «ребенок не умеет вести себя за столом» | 4 (2,0 %) |
| | «ребенок "увлекается" сладкими, острыми, жирными продуктами с высоким содержанием калорий: сладости, чипсы, сэндвичи или бутерброды, газированные напитки, сухарики и т.д.» | 54 (27,3 %) |
| | «ребенок отказывается от полезных продуктов и блюд (овощи и фрукты)» | 38 (19,2 %) |
| | «проблем нет» | 85 (42,9 %) |

Продолжение таблицы Б.2

| Вопросы | Ответы | 7–11 лет, n = 198 |
|--|---|-------------------|
| «Какие привычки и правила поведения за столом сформированы у Вашего ребенка и как часто они проявляются?» (допустимо несколько вариантов ответа) | «ест в одно и то же время – не нужно заставлять вовремя позавтракать, пообедать и т.д.» | 46 (23,2 %) |
| | «моет руки перед едой без напоминаний» | 133 (67,2 %) |
| | «ест небольшими кусочками, не торопясь» | 84 (42,4 %) |
| | «моет ягоды, фрукты, овощи перед тем, как их съесть» | 146 (73,7 %) |
| | «читает книгу во время еды» | 4 (2,0 %) |
| | «смотрит телевизор во время еды» | 94 (47,5 %) |
| | «ест быстро, глотает большие куски» | 23 (11,6 %) |
| «Ужинает ли Ваш ребенок и в какое время?» | «перед сном» | 7 (3,5 %) |
| | «за 1 час до сна» | 62 (31,3 %) |
| | «не ужинает» | 0 (0 %) |
| | «ужинает в разное время» | 129 (65,2 %) |

Таблица Б.3 – Данные анамнеза (блок «акушерский анамнез») детей 12–17 лет, n (%)

| Вопросы | Ответы | 12–17 лет, n = 78 |
|---|--------------------|-------------------|
| «Количество беременностей?» | «одна» | 16 (20,5 %) |
| | «две» | 28 (35,9 %) |
| | «три» | 22 (28,2 %) |
| | «четыре» | 9 (11,5 %) |
| | «пять» | 1 (1,3 %) |
| | «более пяти» | 2 (2,6 %) |
| «От какой беременности рожден ребенок?» | «от первой» | 30 (38,5 %) |
| | «от второй» | 33 (42,3 %) |
| | «от третьей» | 15 (19,2 %) |
| | «от четвертой» | 0 (0,0 %) |
| | «от пятой» | 0 (0,0 %) |
| | «от пятой и более» | 0 (0,0 %) |

Продолжение таблицы Б.3

| Вопросы | Ответы | 12–17 лет, n = 78 |
|---|---|-------------------|
| «Масса тела матери до беременности?» | «менее 50 кг» | 6 (7,7 %) |
| | «50–60 кг» | 24 (30,8 %) |
| | «60–70 кг» | 20 (25,6 %) |
| | «80–90 кг» | 16 (20,5 %) |
| | «90–100 кг» | 10 (12,8 %) |
| | «более 100 кг» | 1 (1,3 %) |
| «Прибавка веса к началу родов?» | «+ 7–9 кг» | 10 (12,8 %) |
| | «+ 9–11 кг» | 15 (19,2 %) |
| | «+ 11–13 кг» | 16 (20,5 %) |
| | «+ 13–15 кг» | 32 (41,0 %) |
| | «+ 15–17 кг» | 5 (6,4 %) |
| | «более 17 кг» | 0 (0,0 %) |
| «В результате скрининга новорожденного были обнаружены риски развития патологий?» | «врожденный гипотиреоз» | 0 (0,0 %) |
| | «фенилкетонурия» | 2 (2,6 %) |
| | «муковисцидоз» | 0 (0,0 %) |
| | «адреногенитальный синдром» | 0 (0,0 %) |
| | «галактоземия» | 0 (0,0 %) |
| «Чем закончились предыдущие беременности?» | «выкидыш» | 3 (3,8 %) |
| | «прерывание беременности по медицинским показаниям» | 2 (2,6 %) |
| | «прерывание беременности по личным причинам» | 13 (16,7 %) |
| | «мертворождение» | 0 (0,0 %) |
| | «осложнений не отмечалось» | 60 (76,9 %) |
| «Применялось ли ЭКО?» | «да» | 2 (2,6 %) |
| | «нет» | 76 (97,4 %) |
| «Была ли угроза выкидыша?» | «да (в первой половине)» | 14 (17,9 %) |
| | «да (во второй половине)» | 21 (26,9 %) |
| | «нет» | 43 (55,1 %) |

Продолжение таблицы Б.3

| Вопросы | Ответы | 12–17 лет, n = 78 |
|--|--------------------------------------|-------------------|
| «Родоразрешение» | «своевременные (от 38 до 42 недель)» | 59 (75,6 %) |
| | «преждевременные (менее 38 недель)» | 12 (15,4 %) |
| | «поздние (более 42 недель)» | 7 (9,0 %) |
| «Роды» | «естественные» | 50 (64,1 %) |
| | «путем кесарева сечения» | 28 (35,9 %) |
| «Применение во время беременности медикаментов, в том числе гормонотерапия?» | «да» | 62 (79,5 %) |
| | «нет» | 16 (20,5 %) |
| «Масса ребенка при рождении» | «менее 2000 г» | 5 (6,4 %) |
| | «от 2000 до 3900 г» | 63 (80,8 %) |
| | «4000 г и более» | 10 (12,8 %) |

Таблица Б.4 – Данные анамнеза (блок «фактическое питание») детей 12–17 лет, n (%)

| Вопросы | Ответы | 12-17 лет, n = 78 |
|---|--|-------------------|
| «Как Вы оцениваете значение питания для здоровья вашего ребенка?» | «высокое» | 62 (79,5 %) |
| | «низкое» | 16 (20,5 %) |
| «Какие основные приемы пищи присутствуют в режиме дня Вашего ребенка, в том числе считая приемы пищи в школе?» (допустимо несколько вариантов ответа) | «завтрак» | 75 (96,2 %) |
| | «второй завтрак» | 23 (29,5 %) |
| | «обед» | 73 (93,6 %) |
| | «полдник» | 38 (48,7 %) |
| | «ужин» | 72 (92,3 %) |
| «Можно ли сказать, что Ваш ребенок обычно питается в одно и то же время в будние дни?» | «да, ребенок питается в одно и то же время всегда» | 14 (17,9 %) |
| | «почти всегда питается в одно и то же время» | 26 (33,3 %) |
| | «нет, ребенок питается в разное время» | 38 (48,7 %) |
| «Какие проблемы, связанные с питанием ребенка, у Вас возникают?» (допустимо несколько вариантов ответа) | «нехватка времени для приготовления пищи дома» | 14 (17,9 %) |
| | «недостаток знаний о том, каким должно быть питание ребенка» | 30 (38,5 %) |
| | «нет условий для того, чтобы контролировать питание ребенка в течение дня» | 34 (43,6 %) |

Продолжение таблицы Б.4

| Вопросы | Ответы | 12-17 лет, n = 78 |
|---|---|-------------------|
| «Какие проблемы, связанные с питанием ребенка, у Вас возникают?» (допустимо несколько вариантов ответа) | «недостаточно средств для того, чтобы обеспечить рациональное питание ребенка» | 15 (19,2 %) |
| | «отсутствие единого понимания у всех членов семьи, каким должно быть правильное питание у ребенка» | 32 (41,0 %) |
| | «ребенок не соблюдает режим питания – ест тогда, когда захочет, ест менее 3 раз в день, заменяет основные приемы пищи перекусами» | 28 (35,9 %) |
| | «ребенок не умеет вести себя за столом» | 8 (10,3 %) |
| | «ребенок "увлекается" сладкими, острыми, жирными продуктами с высоким содержанием калорий: сладости, чипсы, сэндвичи или бутерброды, газированные напитки, сухарики и т.д.» | 31 (39,7 %) |
| | «ребенок отказывается от полезных продуктов и блюд (овощи и фрукты)» | 13 (16,7 %) |
| | «проблем нет» | 21 (26,9 %) |
| «Какие привычки и правила поведения за столом сформированы у Вашего ребенка и как часто они проявляются?» (допустимо несколько вариантов ответа) | «ест в одно и то же время – не нужно заставлять вовремя позавтракать, пообедать и т.д.» | 17 (21,8 %) |
| | «моет руки перед едой без напоминаний» | 54 (69,2 %) |
| | «ест небольшими кусочками, не торопясь» | 23 (29,5 %) |
| | «моет ягоды, фрукты, овощи перед тем, как их съесть» | 42 (53,8 %) |
| | «читает книгу во время еды» | 23 (29,5 %) |
| | «смотрит телевизор во время еды» | 40 (51,3 %) |
| «Ужинает ли Ваш ребенок и в какое время?» | «ест быстро, глотает большие куски» | 32 (41,0 %) |
| | «перед сном» | 4 (5,1 %) |
| | «за 1 час до сна» | 24 (30,8 %) |
| | «не ужинает» | 8 (10,3 %) |
| | «ужинает в разное время» | 42 (53,8 %) |